

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1936 — N° 33

De la Serofloculation à la mélanine au cours du Paludisme

(MÉCANISME - INTÉRÊT CLINIQUE)

Travail du Service de M. le Professeur LEBON

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 Juillet 1936

PAR

FABREGOULE MARCEL

Né à Alger, le 30 Juillet 1910

MEMBRES DU JURY :

MM. LEBON, Professeur de Thérapeutique	Président.
GILLOT, Professeur de Clinique Médicale et Hygiène Infantile	} Jugés
FERRARI, Agrégé (Chirurgie)	
BENHAMOU, Agrégé (Médecine)	

ALGER
IMPRIMERIES "LA TYPO-LITHO"
ET JULES CARBONEL RÉUNIES

1936

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1936. — N° 33

De la Serofloculation à la mélanine au cours du Paludisme

MÉCANISME - INTÉRÊT CLINIQUE)

Travail du Service de M. le Professeur LEBON

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 Juillet 1936

PAR

FABREGOULE MARCEL

Né à Alger, le 30 Juillet 1910

MEMBRES DU JURY :

MM. LEBON, Professeur de Thérapeutique	Président.
GILLOT, Professeur de Clinique Médicale et Hygiène Infantile	} Juges
FERRARI, Agrégé (Chirurgie)	
BENHAMOU, Agrégé (Médecine)	

ALGER
IMPRIMERIES " LA TYPO-LITHO "
ET JULES CARHONEL RÉUNIES

1936

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN..... MM. LEBLANC (✳, ✳, I. ✳).
 DOYEN HONORAIRE..... HERAIL (✳, I. ✳).
 ASSESSEUR..... PINOY (✳, I. ✳).

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM. AUBRY (O. ✳, ✳, I. ✳).
Clinique gynécologique.....	CABANES (✳, ✳, I. ✳).
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (✳, ✳, I. ✳).
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT (A. ✳, ✳, O. ✳).
Clinique médicale et Hygiène infantile....	GILLOT (I. ✳).
Médecine légale.....	GIRAUD (O. ✳, ✳, I. ✳).
Clinique obstétricale et de puériculture du 1 ^{er} âge.....	LAFFONT (✳, ✳, I. ✳).
Anatomie.....	LEBLANC (✳, ✳, I. ✳).
Thérapeutique.....	LEBON (✳, ✳, A. ✳).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LOMBARD (✳, ✳, I. ✳).
Chimie biologique et médicale.....	N..
Pharmacie.....	MUSSO (✳, I. ✳).
Microbiologie et cryptogamie.....	PINOY (✳, I. ✳).
Pathologie générale et Clinique psychiatrique.....	POROT (I. ✳).
Physique médicale.....	PORTES (✳, ✳, I. ✳).
Anatomie pathologique.....	POUJOL (✳, I. ✳).
Clinique des maladies des pays chauds et des maladies syphilitiques et cutanées.	RAYNAUD (✳, ✳, I. ✳).
Parasitologie et zoologie médicale.....	SENEVET (✳, I. ✳).
Physiologie.....	TOURNADE (O. ✳, ✳, I. ✳).
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	WEBER (✳, ✳, I. ✳).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie.....	WUNSCHENDORFF (I. ✳).
Clinique ophtalmologique.....	N..
Histologie et Embryologie.....	N..

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER (✳, ✳, A. ✳), Agrégé (Histologie)

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (✳, ✳, I. ✳). M. HÉRAIL (✳, I. ✳)

CHARGÉ DE COURS

Clinique oto-rhino-laryngologique..... M. H. ABOULKER (✳, ✳, A. ✳).

AGRÉGÉS

Médecine.....	MM. BENHAMOU. (✳, ✳, A. ✳).
Histologie.....	COURRIER (✳, ✳, A. ✳).
Chirurgie.....	DUBOUCHER (I. ✳).
	FERRARI (I. ✳).
Accouchements.....	HOUEL (✳, ✳, I. ✳).
Médecine.....	LACROIX (A. ✳).
Chirurgie.....	MOGGI (✳, A. ✳).
Anatomie pathologique.....	MONTPELLIER (I. ✳).
Anatomie.....	RIBET (✳, A. ✳).
Chimie médicale.....	N..
Histoire naturelle pharmaceutique.....	N..
Physiologie.....	N..

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie..... BATTEZ.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse :

A MA MERE ET A MON PERE

*Hommage de profonde reconnaissance
et de filiale affection.*

A MA SOEUR ET A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LEBON

Il nous accueillit avec une extrême bienveillance parmi ses élèves. Durant notre stage d'Interne dans son service, durant l'élaboration de ce travail, il nous guida de ses conseils, remarquable leçon de clarté et de concision. Il nous donne en présidant cette thèse, un nouveau témoignage de son affectueuse sollicitude.

Ce modeste hommage ne traduit qu'imparfaitement notre respectueux attachement, notre profonde gratitude pour le lumineux enseignement que nous avons reçu de lui à la Faculté comme à l'Hôpital.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur GILLOT

Au lit du malade, en admirant et en appréciant la sagesse de ses conseils, nous avons appris à connaître la médecine infantile.

Nous n'oublierons jamais l'affabilité avec laquelle il nous admit comme Interne dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos sentiments respectueux et reconnaissants.

Monsieur le Professeur Agrégé FERRARI

Autant qu'aux beautés de l'acte chirurgical il nous initia à l'importance du diagnostic clinique.

Après avoir été son Externe et son Interne, nous avons le grand honneur de l'avoir comme Juge.

Qu'il soit assuré de notre déférente gratitude et de notre grande admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé BENHAMOU

Son enthousiasme, sa constante préoccupation pour les problèmes de la clinique ou du laboratoire sont pour nous un exemple.

Interne dans son service, nous avons bénéficié chaque jour de la clarté de son enseignement.

Nous tenons à l'assurer ici de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur DERRIEU
Médecin des Hôpitaux

Il nous reçut toujours avec la plus grande bienveillance dans son service, où nous avons recueilli de nombreuses observations pour ce travail.

Nous tenons à le remercier ici et à l'assurer de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur SARROUY
Médecin des Hôpitaux

Qui depuis le début de nos études n'a cessé de nous donner des preuves de son affectueuse sollicitude à notre égard. Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur F. TRENSZ
de l'Institut Pasteur d'Algérie

Il nous a suivi pas à pas dans l'élaboration de ce travail. Il n'a ménagé pour nous ni son temps, ni sa peine. Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre vive reconnaissance, trop faible témoignage pour tout ce qu'il a fait pour nous.

A Monsieur le Docteur MANCEAUX
Médecin des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs
FLOGNY, MAIRE, FABIANI

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DE L'HOPITAL

et en particulier :

Monsieur le Professeur CANGE (in memoriam),

Monsieur le Professeur COSTANTINI,

Monsieur le Professeur LAFFONT,

Monsieur le Professeur MOGGI,

Monsieur le Professeur DUMOLARD,

Monsieur le Professeur GIRAUD,

Monsieur le Docteur VERGOZ.

A MES AMIS ET CAMARADES D'ETUDE

Le Docteur René DENDALE
Chef de Clinique Médicale Infantile

Le Docteur Roger DE MATTOS

A MES MAITRES ET CONFERENCIERS
D'INTERNAT

Le Docteur P. SANTUCCI

Le Docteur M. BONAFOS

*Témoignage de reconnaissance
et d'inaltérable affection.*

A MES CAMARADES D'INTERNAT

et en particulier :

Les Docteurs LAVALLÉE, GARÈS, MARCHETTI, FANJEUX,
TORNER, MAGNOL, DELORT, BONNARD, GARNIER, TUDURI,
BISQUERRA, QUILICHINI.

INTRODUCTION

Depuis 1927, date à laquelle A. F. X. HENRY proposa au Congrès pour l'Avancement des Sciences, à Constantine, sa réaction à la mélanine pour le diagnostic sérologique du paludisme, de nombreux travaux, tant en France qu'en Algérie ou à l'Etranger se sont attachés aux différents côtés des problèmes que soulève la réaction. Nous n'en voulons pour preuve que les multiples indications bibliographiques que nous avons pu rassembler sur ce sujet. Il nous a semblé néanmoins qu'il n'était pas sans intérêt de chercher à préciser :

1° Comment, en l'état actuel de nos connaissances il est possible de concevoir le mécanisme de la séro-floculation à la mélanine.

2° Quel est, à la lumière d'observations cliniques dont certaines ont pu être suivies plusieurs mois, l'intérêt clinique qui s'attache à cette réaction.

Ce travail a été poursuivi dans le service de notre Maître M. le Professeur LEBON, ainsi que dans le service de M. le Docteur DERRIEU, Médecin des Hôpitaux, avec l'étroite collaboration de M. le Docteur F. TRENSZ, de l'Institut Pasteur d'Algérie. Nous tenons à les remercier ici de leur bienveillante sollicitude et de leurs conseils éclairés.

HISTORIQUE

I. On peut dire qu'avant 1927, date de la communication de HENRY (73), les recherches entreprises en vue de l'établissement d'une réaction sérologique du paludisme n'avaient abouti à aucun résultat pratique. Pourtant les essais avaient été nombreux.

D'aucuns, tels que CELLI en 1899, STEPHENS et CHRISTOPHERS en 1900 avaient étudié les propriétés agglutinantes du sérum des paludéens vis-à-vis de l'hématozoaire ou des hématies d'autres paludéens (Lo MONACO et PANICHI).

D'autres, tels DE BLASI en 1907, GASBARINI en 1913, GORDON-THOMSON en 1918, STRYJECKI en 1922, et RODO-SAVLJEVIC en 1930 avaient essayé d'appliquer au sérum de paludéen la réaction de déviation du complément en se servant d'antigènes variés: poudre d'hématies parasitées, extrait de rate, de foie ou de placenta paludéens, extrait alcoolique de sang de paludéen.

Par ailleurs l'action schizontolytique du sérum ou des extraits d'organes paludéens, étudiée par ABRAMI, SENEVET, CARNOT en 1917 est une hypothèse sans portée pratique.

Et nous pourrions multiplier les noms et les méthodes...

II. En 1927, HENRY, constatant les propriétés flocculantes du sérum de paludéen mis en présence de solution de mélanine ou de sels de fer proposa sa réaction, ou plutôt sa double réaction, mélanofloculation et ferrofloculation. Une voie nouvelle s'ouvre aux chercheurs.

LE BOURDELLES et LIÉGEOIS (122) sont les premiers à étudier en France la réaction de HENRY et dès 1928 leur élève CHABRELIE peut apporter sa thèse sur le sujet (33). P. DECOURT (156), P. ADIDA (15) publient leurs premiers résultats. On cherche à préciser la valeur clinique de la réaction, surtout de la mélanofloculation, car les auteurs s'attachent moins à la ferrofloculation et ce sont, entre autres publications celles de VIALATTE et REMONTET (199), LAVERGNE et MONNIER (109), MEERSEMAN et LACOUR (138), ALCAY, CATHOIR et MARILL (8) à Alger ainsi que la thèse de DRIGUEZ en 1933 (59).

Cependant l'étude du mécanisme de la réaction et la mise au point des techniques ne sont pas délaissées: F. TRENSZ s'appuie sur l'expérimentation chez l'animal, envisage le rôle des modifications sériques et propose une nouvelle technique. GILLE attire l'attention sur l'importance des déséquilibres albumineux dans la réaction. CHORINE s'attache au rôle des différents constituants du sérum dans le mécanisme de la floculation.

Dès lors et au cours de ces toutes dernières années les publications sont nombreuses, émanant de différents auteurs qui poursuivent particulièrement l'étude de la question.

En Algérie: HENRY à Constantine améliore sa technique et par diverses notes précises la valeur de sa réaction.

TRENSZ à l'Institut Pasteur d'Algérie s'attache à l'étude du mécanisme et de la technique de la séro-floculation.

BENHAMOU et GILLE au Laboratoire de la Salle Maillot envisagent le rôle du cholestérol et des albumines sanguines.

Citons encore: THIODET et RIBÈRE, HUGUENIN qui dans sa thèse étudie la réaction au cours du paludisme d'inoculation.

En France: A l'Institut Pasteur CHORINE et ses collaborateurs GILLIER, PRUDHOMME, KOECHLIN et Mlle RODIEUX multiplient leurs travaux sur le mécanisme de la réaction cependant que le Professeur MARCHOUX en précise plutôt la valeur clinique.

L'école lyonnaise est représentée par LE BOURDELLES, LIÉGEAIS, FRIBOURG-BLANC, MEERSMANN, LACOUR et LAFUMA qui en 1935 dans sa thèse envisage le contrôle sérologique du traitement antipalustre par la réaction de HENRY.

Par ailleurs les principaux noms à retenir sont ceux de: FARJOT à Lille, P. SERVANTON (Thèse de Bordeaux 1933), RAYBAUD à Marseille, THEOBALT, L. CHWATT, GÉRINIS, RODILLON.

A l'Etranger viennent en première place les Anglais: GREIG (E.-D.-W.), HENDRY (E.-B.) et VAN ROOYEN (C.-E.) dont la part contributive est la plus grande.

Par ailleurs citons :

En Italie: ROCCHI, POZZI, BROTZU, CORRADETTI, SABATUCCI, parmi les premiers auteurs s'étant occupés de la question. Ultérieurement BONALBERTI, BIASOTTI, SILVESTRINI, GROPPALI, BENNAROCCH et TANDOLO.

En Espagne: Pablo CARTANA, CARTANA Castella et S. MOLINE.

En Allemagne: KAPPUS, F. KOCH et Kh. VOHWINKEL, W. VOIGTLANDER.

En Argentine: VIDALA, SAVINO, MARTINEZ et DALKE.

En U.R.S.S. : MUFEL, TZECHNOWITZER, GOROKOWA.

En Hollande : DHONT, etc...

MÉCANISME ET TECHNIQUE

PRINCIPE

L'hypothèse que les pigments apparaissant dans l'organisme au cours du paludisme se comportent comme des antigènes, plus exactement des endo-antigènes, est à la base même de la réaction de HENRY. La mélanine extraite de l'œil de bœuf représentant pour cet auteur l'homologue de l'hémozoïne, pigment palustre, HENRY met en présence du sérum de paludéen et une suspension de mélanine. Il constate dans ces conditions, une floculation ⁽¹⁾ qui ne se produit pas si on réalise la même expérience avec des sérums de sujets normaux. Tel est le point de départ de la réaction de HENRY ou mélanofloculation dont voici les premières modalités techniques.

Pour obtenir le réactif, le pigment extrait de la choroïde de l'œil de bœuf, accompagné de corps vitré, est trituré dans deux fois son volume d'eau distillée à laquelle on ajoute une solution de formol à 1 p. 200. Le liquide obtenu est filtré, puis centrifugé. On recueille le liquide noirâtre surnageant qui constitue l'émulsion mère de mélanine.

Cette solution est utilisée diluée soit dans l'eau distillée, soit dans l'eau salée à 3 p. 1.000. C'est qu'en effet certains sérums dilués dans de l'eau distillée au 1/5 flocculent spontanément. Des tubes témoins rendent

(1) On peut ainsi définir une floculation : une précipitation de colloïdes apparaissant dans une solution colloïdale sous forme de flocons ou floculats, sous l'influence de causes diverses : mécaniques, physiques, chimiques, biologiques.

compte de cette propriété de ces sérums. Pour l'écart-ter, lorsqu'elle se produit, HENRY pratique la réaction dans l'eau salée à 3 p. 1.000.

La réaction présente en effet l'avantage d'être particulièrement sensible en eau distillée et c'est pourquoi l'auteur a choisi cet excipient. Mais dans ces conditions de nombreux sérums floclent, en dehors du paludisme et c'est ainsi que KLAUSNER a pu proposer la floclation par l'eau distillée pour le diagnostic sérologique de la syphilis. Il est impossible de faire la part de l'eau distillée et celle de la mélanine dans le mécanisme des réactions positives. HENRY a donc été amené à choisir la solution de NaCl à 3 p. 1.000 pour les sérums qui floclent sous la simple influence de l'eau distillée, sérums appelés surfloclants. Du reste la distinction entre les sérums surfloclants, (c'est-à-dire précipitant sous l'influence de l'eau distillée) et les sérums floclant sous l'action de la mélanine est arbitraire étant donné que tous les sérums paludéens ont une tendance plus ou moins marquée à précipiter sous l'influence de l'eau distillée.

Ces propriétés sériques ont rendu difficile l'établissement d'une bonne technique en prenant pour excipient l'eau distillée. Il n'est donc pas surprenant que de nombreuses modifications aient été proposées qui n'ont pas toujours été pour simplifier les manipulations.

Nous n'envisagerons pas le problème de la ferro-floclation proposé à la même date par HENRY (les sels de fer selon la conception de l'auteur représentant l'homologue du pigment ocre ou ferrugineux) (78).

Nous n'insisterons pas sur les premières améliorations apportées tour à tour à la technique surtout par HENRY et LE BOURDELLÈS, à savoir :

— formolage des tubes témoins (le formol utilisé pour la constitution du réactif pouvant intervenir dans le mécanisme de la floculation) (123).

— alcalinisation des milieux (91).

— utilisation de réactifs plus purs, débarrassés en particulier de corps vitré (123).

— raccourcissement du temps de séjour à l'étuve pour se mettre à l'abri de fausses floculations tardives) (93).

Toute amélioration technique n'étant possible que par la connaissance du mécanisme de la réaction; c'est par l'étude de ce mécanisme que nous commencerons.

MÉCANISME DE LA SÉROFLOCCULATION A LA MÉLANINE

Quels sont les facteurs déterminant la floculation de la solution réalisée par le mélange d'une émulsion de mélanine et d'un sérum pathologique — en particulier — sérum paludéen ? Telle est la question que nous nous proposons maintenant d'étudier. Question complexe, intimement liée à la connaissance approfondie des conditions physico-chimiques des sérums normaux ou pathologiques. De nombreuses théories ont été émises que nous envisagerons successivement.

THÉORIE DE HENRY — LE BOURDELLÈS THÉORIE DES ENDOGÈNES

Elle est le point de départ même de la réaction, basée sur l'hypothèse des *endogènes*. A côté des antigènes connus, exo-antigènes ou exogènes, il y aurait lieu de distinguer des endo-antigènes ou endogènes, nés de l'organisme même dans certaines conditions. Au titre d'endogènes agiraient les pigments palustres, hémozoïne et hémosidérine; la réaction de Henry ne fait qu'objectiver le pouvoir précipitant, spécifique des sérums paludéens vis-à-vis des endogènes que sont les pigments palustres. Et c'est pourquoi nous avons une mélanofloculation (la mélanine de l'œil de bœuf représentant l'antigène homologue de l'hémozoïne) et une ferrofloculation (le méthylarsinate de fer représentant l'homologue du pigment ocre ou ferrugineux).

Si les antigènes homologues sont employés, c'est qu'il est très difficile de se procurer les pigments palustres eux-mêmes et qu'au surplus ils ne donnent pas de meilleurs résultats. La mélanine de l'œil de bœuf peut du reste être remplacée par diverses mélanines, extraites du cheveu (68), des cancers mélaniques ou de la seiche (183).

Telle est la première théorie, celle de HENRY, reprise en particulier par LE BOURDELLÈS. On la retrouve exposée dans la thèse de CHABRELIE (33). Mieux même, LE BOURDELLÈS s'attachant à cette notion d'endogène en élargit le cadre (110). En dehors du paludisme, les endogènes prendraient naissance au cours d'infections aiguës ou chroniques aux dépens d'éléments cellulaires altérés et expliqueraient un certain nombre de manifestations cliniques au cours et surtout au décours des maladies infectieuses. Ainsi s'expliqueraient certaines arthropathies, les caractères anaphylactoïdes de la scarlatine, ou bien la progressivité évolutive de certaines lésions alors que l'antigène a disparu, au cours de la syphilis par exemple. C'est encore à la théorie endogénique d'HENRY que se rattache DRIGUEZ (59) dans sa thèse d'Alger 1933.

Que des antigènes et en particulier des endogènes interviennent dans la pathogénie du paludisme, il ne nous appartient pas de le discuter ici. Du reste la notion n'est pas nouvelle puisque différents anticorps ont été décrits. ABRAMI et SENEVET (1), puis CARNOT (28) auraient constaté une schizontolysine. GORDON-THOMSON a décrit une sensibilisatrice décelable par la réaction, de fixation du complément en utilisant des cultures de l'hématozoaire. GASBARRINI a cherché à préparer un antigène en partant des globules rouges riches en parasites. Récemment RODOSAVLIEVIC (162) explique par un mécanisme humoral la pathogénie de l'accès

palustre. L'antigène serait représenté par des albumines étrangères libérées à la suite de la désintégration globulaire provoquée par l'évolution du parasite. Ces albumines ne cessant pas de pénétrer dans la circulation au moment de la schizogonie rencontrent l'anticorps correspondant, de sorte que parallèlement au rythme de la schizogonie est déclenchée la réaction antigène-anticorps avec son expression clinique : le paroxysme fébrile. Il y aurait donc lieu de distinguer dans le paludisme à côté de l'hématozoaire, antigène primaire introduit de l'extérieur, des antigènes secondaires (pigments palustres, albumines d'origine globulaire), fournis par l'organisme infecté. Dénués de toute spécificité de germe infectant, ces endogènes donneraient naissance à des auto-anticorps, également non spécifiques par rapport à l'hématozoaire.

Ce n'est pas la réalité d'un tel processus que nous voudrions discuter, mais l'application qui a été faite de cette théorie au mécanisme de la séroflocculation à la mélanine.

OBJECTIONS A LA THÉORIE DE HENRY

1° La mélanine utilisée dans la réaction est chimiquement toute différente de l'hémozoïne dont elle prétend être l'homologue (184). L'hémozoïne dérive de l'hémoglobine. Elle contient un noyau pyrrolique, renferme du fer et présente le même spectre d'absorption que l'hématine dont elle est extrêmement voisine. Les mélanines au contraire se forment par fermentation à partir des composés phénoliques résultant de la dégradation de la matière protéique. Le fer et le noyau pyrrolique n'apparaissent pas comme des

constituants fondamentaux des mélanines. Le spectre d'absorption est du reste tout différent.

2° Expérimentalement la mélanine ne possède aucun pouvoir antigénique. ADANT (4) pratique des injections répétées de mélanine et ne provoque l'apparition chez le lapin d'aucune sensibilisatrice spécifique. Il n'en est pas de même si l'on opère sur le lapin albinos. CHORINE et GILLIER obtiennent les mêmes résultats en utilisant soit la mélanine de l'œil de bœuf, soit le pigment extrait du sarcome mélanique du cheval. Ces expériences sont confirmées par GREIG, VAN ROOYEN, HENDRY. D'autre part, TRENSZ utilise l'hémozoïne pour la réaction de HENRY et obtient de moins bons résultats qu'avec la mélanine. Il ne constate aucune propriété antigène de cette hémozoïne (184). Il en est de même pour l'albuminate de fer qu'HENRY emploie dans la ferrofloculation.

3° Les anticorps ne sauraient entrer en jeu dans la réaction puisque :

a) La mélanofloculation est positive dans certaines maladies ou la mélanine n'existe pas: kala-azar viscéral, trypanosomiasés, typhus exanthématique, certaines cirrhoses type HANOT LAENNEC, ictères hémolytiques, leucémies aiguës parfois, etc...

b) Le chauffage du sérum à 55° pendant 30 minutes abolit la réaction. Or tout anticorps spécifique résiste à une température inférieure à 56°.

c) Les substances actives de la réaction ne sont pas absorbées par le kaolin qui au contraire absorbe la plupart des anticorps.

d) Les anticorps n'auraient pas le temps de se former puisque la sérofloculation est précoce dans le

paludisme expérimental et précède parfois l'apparition des accès. La formation d'anticorps spécifiques demanderait un temps deux ou trois fois plus long.

Dès lors l'explication du mécanisme de la séro-floculation par l'existence d'une combinaison antigène-anticorps étant insuffisante, c'est par l'existence de perturbations physico-chimiques du sérum et en particulier des protéides sanguins que les auteurs ont cherché à résoudre le problème.

LES PROTÉIDES SANGUINS ET LES COMPLEXES LIPOPROTÉIQUES

On sait que les protéides sanguins constituent environ 6 à 8 % du plasma. Pour ces 60 à 80 grammes par litre de sang la répartition se fait normalement à peu près ainsi (chiffres cités par Adnot) :

Fibrinogène : 1,8 p. 1.000
Sérum albumine : 40 p. 1.000
Sérum globuline : 28 p. 1.000
Myxoprotéine de Pieltre : indosable.

Mise à part la question du fibrinogène dont le rôle est bien spécial, ainsi que la question controversée et peu connue de la myxoprotéine de PIETTRE, on constate que sérumalbumine et sérumglobuline constituent la majeure partie des protéides sanguins. L'étude des albumines sanguines au cours du paludisme a retenu l'attention de nombreux auteurs en particulier LLOYD et PAUL aux Indes (133) et AUBRY, DUMOLARD, THIODET, SARROUY, RIBÈRE (166) à Alger. Ceux-ci ont constaté fréquemment au cours du « paludisme chronique » avec lésions viscérales une hypoprotéïnémie avec inversion du rapport Sérine/Globuline qui est normale-

ment toujours supérieur à 1, soit 1,5 pour HAMMARSTEIN, 1,4 pour LEVINSKI, 1,6 pour EPSTEIN. La distinction des albumines sanguines en sérum albumine et sérum globuline se justifie par de nombreux arguments. Différents moyens (précipitation par les sels, par dialyse, par l'alcool) permettent de les séparer(7). D'autre part les caractéristiques physico-chimiques ne sont pas les mêmes. Ni la température de coagulation ni le pouvoir rotatoire, ni le pouvoir de réfraction, ni le point isoélectrique ne concordent. Leurs caractères de solubilité les distinguent. Au point de vue chimique il n'y a pas non plus concordance dans la teneur en C. H. et S. Les acides animés qui entrent dans leur composition sont en partie différents et se trouvent à des taux variables dans ces deux fractions.

Enfin, argument clinique, leurs altérations pathologiques sont relativement indépendantes les unes des autres.

Moins absolus sont les caractères différentiels entre les euglobulines et les pseudo-globulines, celles-ci constituant par opposition à celles-là, la fraction des globulines solubles dans l'eau distillée. La constitution chimique serait différente, les euglobulines contenant du P alors que les pseudo-globulines n'en contiendraient pas. Pour CHICK (35), l'euglobuline ne serait qu'un complexe né de l'action d'un lipide sur la pseudo-globuline. Si les distinctions chimiques sont peu nettes en raison de l'imprécision de nos connaissances, les caractères physiques de solubilité et de stabilité paraissent justifier la distinction en faveur de laquelle on doit signaler encore l'argument suivant: au point de vue sensibilisation anaphylactique, les fractions globuliniques ne présentent pas la même activité biologique (58). Comme les euglobulines diffèrent les unes des autres selon le mode d'obtention

(précipitation ou dialyse) il importe de préciser la méthode mise en œuvre. Nous le ferons par ailleurs.

La question se complique encore du fait que les protéides de sérum ne sont pas isolés mais apparaissent, selon la conception de MACHEBOEUF (135), SANDOR (165), ADNOT (7), comme des systèmes lipoprotéiques. Les lipides contenus dans ces systèmes lipoprotéiques ne sont pas sans influencer profondément les propriétés physico-chimiques des protéides. Néanmoins, comme l'a montré SOERENSEN (171), les caractères de solubilité des différentes fractions de protéides sériques, paraissent persister sans lipides, tels qu'ils étaient avec lipides. En particulier la globuline insoluble et la globuline soluble dans l'eau distillée existent aussi pour les protéides débarrassés de graisses. D'après ADNOT, la présence de lipides empêche la précipitation totale des globulines du sérum soit par l'acide carbonique, soit par les sels qui sont cependant les précipitants les plus énergiques. Il faut détruire les complexes lipoprotéiques pour isoler facilement les protéides. D'où, conséquence pratique, les protéides totaux doivent être dosés après élimination dans un premier temps des lipides. C'est la méthode d'ADNOT qui consiste :

- 1° à délipider le sérum par l'acétone à saturation et à froid;
- 2° à dissoudre le précipité obtenu dans l'eau distillée.

Sur une partie de cette solution, on précipite la totalité des protéides par l'acétone en excès; sur une autre les globulines sont précipitées par CO_2 à saturation. La sérum-albumine est déterminée par différence, elle n'est jamais entraînée par les globulines.

C'est par cette technique qu'ont été obtenus les dosages de protéines que nous aurons l'occasion de

rapporter. Quant aux dosages des euglobulines, comme il n'existe pas de technique en permettant l'isolement à partir du sérum délipidé, ils ont été effectués par précipitation par une solution de sulfate de soude anhydre à 14 % (méthode de HOWE) (99) et lecture photométrique. Les mesures ainsi obtenues n'ont pas le caractère d'un dosage chimique; du reste nous avons signalé les quelques imprécisions physico-chimiques de ces euglobulines; la comparaison des différents chiffres obtenus par une même méthode n'en est pas moins instructive.

LES DÉSÉQUILIBRES PROTÉIQUES ET LES FACTEURS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA RÉACTION.

LES ÉTAPES

Les quelques considérations générales exposées permettent d'approfondir maintenant le mécanisme de la séroflocculation dans laquelle les déséquilibres protéiques jouent un rôle essentiel.

TRENSZ (179) constate en 1932 que la séroflocculation est positive en dehors du paludisme au cours des trypanosomiasés expérimentales qui ne s'accompagnent pas de la formation de pigments. D'autre part, il remarque que la mélanoflocculation et la surflocculation dans l'eau distillée sont deux phénomènes évoluant de pair (181). A la conception de Henry il est ainsi amené à opposer une conception physico-chimique.

Ce sont les euglobulines qui jouent le principal rôle dans le mécanisme de la réaction. GILLE (64) est le premier à en émettre l'hypothèse. Il se base sur les caractères physico-chimiques des euglobulines, sur l'évolution parallèle de la flocculation et de la surflo-

culation, phénomènes de même nature pour TRENSZ, et sur le fait qu'au cours du paludisme et du kala-azar la fraction euglobulinique du sérum est accrue comme l'ont montré LLOYD et PAUL en 1929 (133).

TRENSZ et Mlle JARDON (196) peuvent apporter une première confirmation du rôle des euglobulines dans la réaction. Au cours des trypanosomiasés expérimentales, le taux des protéines totales augmente le plus souvent. Ceci est dû à une augmentation de la sérum-globuline plus que de la sérum-albumine. Mais comme cette augmentation de la sérum-globuline ne correspond pas à une diminution de la sérum-albumine, il n'y a pas le plus souvent d'inversion du rapport S/G. On n'entrevoit aucun rapport net entre le taux de la sérum-albumine et la mélanofloculation, non plus du reste qu'avec le taux absolu des globulines. Mais si l'on dose non plus les globulines totales mais les euglobulines on peut établir un rapport précis avec la mélanofloculation. Celle-ci est d'autant plus intense que l'euglobulinémie est plus accentuée.

Un deuxième argument est apporté par CHORINE (46) qui enrichit artificiellement des sérums normaux en globulines. C'est ainsi qu'il constate que l'addition des globulines totales aux sérums négatifs les rend positifs, l'intensité de la réaction étant proportionnelle à la quantité de globulines ajoutées, quelle que soit celle qui est normalement contenue dans le sérum. Les perturbations quantitatives des composants sériques expliqueraient donc à elles seules la positivité de la réaction.

Mais TRENSZ (194) se plaçant dans les mêmes conditions expérimentales que CHORINE, obtient non une flocculation véritable mais une surfloculation. En opérant non plus avec de l'eau distillée mais par la technique de la mélanine soluble, on n'obtient pas d'élévation de

l'indice, cette technique supprimant la surfloculation. En revanche par l'addition d'euglobulines extraites du sérum des paludéens on aboutit à une floculation nette déjà sensible pour des doses très faibles. Pour des doses plus fortes on a floculation et surfloculation. Toutes les euglobulines n'auraient donc pas la propriété de déterminer la réaction expérimentale. Les euglobulines normales donnent une surfloculation ; seules, certaines euglobulines pathologiques, en particulier les euglobulines palustres, réalisent la mélanofloculation. La mélanine s'unirait aux euglobulines en formant un complexe qui peut être indépendant de l'excipient, modifiant la solubilité des euglobulines qui dès lors précipitent.

Sans doute ces expériences d'addition d'euglobulines aux sérums ne sont pas à l'abri de toute critique. CHORINE considère que les globulines ajoutées seraient équivalentes aux globulines contenues dans le sérum. Leur accroissement brusque déterminerait la précipitation. Cette conception ramène le sérum à un simple solvant contenant des corps indépendants les uns des autres. En réalité les divers constituants sont solidaires. Le sang doit être considéré, selon l'expression d'HENDERSON (72), comme un véritable système physico-chimique composé de variables reliées intimement les unes aux autres et l'on ne saurait imaginer une variation de l'une d'elles sans une variation correspondante des autres. On ne peut connaître les perturbations complexes entraînées par les additions artificielles.

Cette même objection vaut pour les additions de sérum albumine que pratique CHORINE. L'augmentation artificielle du taux de la sérum-albumine ainsi réalisée affaiblit la réaction. Les résultats obtenus par TRENSZ ne confirment pas ces faits. La sérum-albu-

mine introduite artificiellement ne présente pas les mêmes caractères de solubilité que la sérum-albumine normale; les liaisons qu'elle contracte ne sont certainement pas les mêmes. Cependant le rôle inhibiteur de la sérum-albumine paraît actuellement probable. HASLAM (70) avait, avant CHORINE, observé que la présence de la sérum-albumine augmentait la solubilité des globulines dans le sulfate d'ammonium à demi-saturation. D'après MERKLEN (144), ce ne serait pas la sérum-albumine pure mais son association avec des lipoides qui aurait cette action empêchante. BENHAMOU et GILLE (17) notent que la mélanofloculation et le taux de sérum-albumine évoluent en sens inverse. LE BOURDELLÈS et FRIBOURG-BLANC (121) constatent d'autre part, chez les paralytiques généraux impaludés que les sérines diminuent tandis que les globulines restent parfois stationnaires.

D'autre part l'addition aux sérums de pseudo-globulines affaiblit légèrement la réaction pour CHORINE et est sans influence pour TRENSZ. L'addition de myxoprotéine de PIETTE que pratique TRENSZ n'influence pas la réaction.

Toujours par la même technique, CHORINE obtient par l'addition aux sérums de cholestérol, acide urique, lécithine, une augmentation de la mélanofloculation. Mais, ces conclusions sont infirmées du moins en ce qui concerne le cholestérol par BENHAMOU et GILLE (16) qui observent souvent une diminution du taux du cholestérol sanguin correspondant à une augmentation d'intensité de la réaction. Les faits cliniques sont en opposition avec la conception de CHORINE. Dans les conditions expérimentales l'addition de faibles quantités de cholestérol peut transformer en positif un sérum négatif. Mais le cholestérol ajouté expérimentalement n'est pas équivalent à une augmentation du

cholestérol contenu naturellement dans le sérum. Dans les conditions naturelles en effet — et les observations que nous apportons le montrent bien — les sérums des sujets qui ont un taux élevé en cholestérol ne flocculent pas par la mélanine ; pathologiquement le sérum floccule alors que le taux en est souvent diminué.

Telle est également l'opinion de GREIG, HENDRY, VAN ROYEN (67). Ces auteurs, d'autre part, ayant constaté que la mélanoflocculation est d'autant plus intense que la teneur du sang en lipoïdes phosphorés est plus faible admettent qu'il y a une relation entre la réaction et ces lipoïdes phosphorés.

Enfin TRENSZ (194) en délipidant les globulines par l'acétone, rend expérimentalement la réaction négative. Ce ne serait donc pas par la partie protéique de leurs molécules que les euglobulines interviendraient dans le mécanisme de la flocculation mais par leur union à des substances (lipoïdes, sels) extractibles et influençables par l'acétone.

Il est un autre facteur de la mélanoflocculation bien mis en évidence en particulier par CHORINE (43). C'est la concentration moléculaire du sang. Expérimentalement la réaction d'un sérum de paludéen peut être rendue négative par 1 à 3 grs, rarement plus, de NaCl par litre. Au cours de l'accès palustre la réaction est affaiblie, sinon négative. CHORINE et GILLIER attribuent ce fait à un changement de la concentration saline du plasma. Celle-ci s'élèverait brusquement par suite d'une forte augmentation du potassium provenant des globules rouges détruits au début de l'accès. Pour BENHAMOU et GILLE les sels minéraux jouent, dans la majorité des cas, un rôle de second plan.

Telles sont les conditions de floculation propres au sérum. Le mécanisme de la réaction relevant de l'inter-réaction entre les constituants sériques et les constituants du réactif ce sont ceux-ci que nous envisagerons maintenant.

Pour emmener la précipitation des euglobulines différents dispositifs ont été réalisés.

Le réactif de HENRY contient en plus de la mélanine, de l'eau distillée ou une solution de NaCl à 3 p. 1.000, du corps vitré, du formol.

Quel est le mode d'action de ces différentes substances ?

Pour TRENSZ le corps vitré et le formol ne présentent d'intérêt que pour la lecture macroscopique (193). Ils sont plutôt défavorables pour la lecture photométrique et ne sont pas indispensables à la préparation du réactif.

En recherchant la réaction dans l'eau distillée il y a action combinée de l'eau distillée et de la mélanine, alors que dans l'eau salée à 3 p. 1.000 seule la mélanine déclanche la floculation qui est légèrement influencée par l'anion et le cation de NaCl. Il y a intérêt à remplacer le NaCl par NH_4Cl (187).

Enfin, il est des conditions de pH (178) qui montrent que la floculation se produit dans une zone de pH déterminée mais assez étendue de pH: 5,4 à pH: 9, le pH optimum paraissant être celui qui coïncide avec une concentration moléculaire minima, c'est-à-dire le pH 7 de l'eau distillée.

Ces conditions sont essentielles pour TRENSZ qui conçoit la mélanine comme un réactif. Mais pour CHORINE, la mélanine n'est qu'un indicateur coloré qui comme tel peut être remplacé par d'autres substances: albuminate de fer, metharfer Bouty (HENRY), rouge de phé-

nol, bleu de méthylène, rouge de méthyle (GREIG, VAN ROYEN et HENDRY) une suspension de carmin ou une émulsion de corps microbiens (PRUDHOMME) (158). Ces colorants n'auraient en réalité aucune action flocculante, seraient de simples témoins de la flocculation par l'eau distillée, alors que mélanine et sels de fer donnent lieu à la formation d'un complexe flocculant et se comportent comme des réactifs (195).

Les facteurs intervenant dans la mélanoflocculation, tant facteurs « sérums » que facteurs « réactifs », sont, somme on le voit, multiples. En particulier du point de vue sérique à côté des euglobulines auxquelles les divers auteurs reconnaissent le principal rôle, mais dont le mécanisme d'action est diversement interprété, interviennent de multiples facteurs secondaires. Selon l'importance qu'on leur donne, selon le rôle qu'on leur fait jouer, l'interprétation du mécanisme de la réaction diffère. D'où plusieurs conceptions que nous allons maintenant envisager.

CONCEPTION DE CHORINE ET GILLIER

Le rôle principal dans le mécanisme de la séroflocculation revient aux euglobulines, dont l'augmentation détermine la positivité de la réaction, ceci en raison de leurs caractères d'insolubilité dans l'eau distillée; mais elles ne sont pas seules à intervenir: l'addition de lécithine, d'acide urique, de cholestérol rend la réaction positive et en somme la flocculation est due aux substances qui possèdent un caractère commun: celui d'être plus solubles dans le sérum que dans l'eau distillée.

La concentration moléculaire du sang est un régulateur de la réaction. Celle-ci diminue avec l'augmen-

tation de la concentration moléculaire du sang. La réaction est entravée par 1 à 3 gr. de NaCl, rarement plus. Ce qui explique qu'au cours des accès la réaction devienne négative.

Le chauffage entrave la réaction parce que le sérum chauffé devient un solvant plus actif pour les globulines et les autres substances précipitables par l'eau distillée.

En somme la réaction de HENRY est due à l'instabilité du sérum dans l'eau distillée. La mélanine ne joue que le rôle d'indicateur bien choisi qui satisfait aux conditions physico-chimiques de la réaction (43-46).

CONCEPTION DE BENHAMOU ET GILLE

Telle est aussi l'opinion de BENHAMOU et GILLE pour lesquels la réaction de HENRY comme toute réaction de floculation ne serait que l'expression qualitative de phénomènes quantitatifs, traduisant un déséquilibre entre la masse de l'albumine floculable par dilution aqueuse (euglobuline) et la masse des colloïdes dispersés hydrophiles qui la protège dans le sérum (17).

Dans le sérum l'euglobuline est maintenue en solution par :

- a)* un facteur peptisant (ClNa — sels minéraux);
- b)* un facteur de protection: la sérine, albumine stable et stabilisante par excellence et les complexes protides — lipides, émulsoides fortement hydrophiles et dispersés — colloïdes protecteurs;
- c)* un facteur tensioactif: les lipides et les lipoïdes (en particulier cholestérine) qui en abaissant la tension superficielle concourent à la dispersion et à la stabilité des globulines peu hydrophiles.

Les sels minéraux jouant un rôle de second plan on peut dès lors ramener les termes de comparaison entre les sérums normaux et anormaux à trois éléments principaux dont les rapports quantitatifs semblent commander la stabilité ou la labilité du sérum lors de la dilution aqueuse. Ce sont l'élément floculable d'une part: l'euglobuline et les deux éléments stabilisants d'autre part: serine et cholestérine.

Si la masse de l'élément floculable augmente, la masse protectrice devient quantitativement insuffisante pour empêcher l'albumine instable de floculer par dilution. Ou bien l'euglobuline conservant une concentration normale, on peut concevoir qu'un abaissement de la sérine et de la cholestérine entraîne une diminution de l'effet protecteur de ces colloïdes, c'est-à-dire un déséquilibre relatif des masses qui se traduit encore par la floculation.

Ceci peut s'objectiver par un rapport. L'intensité de la floculation est directement proportionnelle à la masse de l'euglobuline et inversement proportionnelle à celle de la sérum-albumine et de la cholestérine. D'où :

$$\text{indice de floculabilité} = \frac{\text{albumines floculables}}{\text{colloïdes protecteurs}}$$

$$= \frac{\text{euglobuline}}{\text{sérine}} \times \frac{\text{I}}{\text{cholestérine}} = \frac{\text{euglobuline}}{\text{sérine} \times \text{cholestérine}}$$

Voici quelles seraient les valeurs de ce rapport :

Sujets normaux :	0,01 à 0,05
Paludéens :	0,10 à 0,30
Kala-azar :	0,15 à 1

CONCEPTION DE GREIG, HENDRY, VAN ROYEN

Pour ces auteurs également les euglobulines représentent le principal facteur de la mélanofloculation. La mélanine n'est qu'un indicateur coloré, que l'on peut, au reste, remplacer par quantité d'autres colorants (67-68).

Parmi les facteurs secondaires il faut attacher le plus d'importance à la teneur du sang en NaCl et à son pH. Par contre on ne doit pas retenir l'action du cholestérol telle que la conçoit CHORINE l'addition artificielle de ce corps troublant l'équilibre osmotique du sérum. Chez trois malades ayant un taux élevé de cholestérol et de lipoides phosphorés la réaction est négative alors que dans un autre cas elle est positive pour un taux très bas de 0,72 de cholestérol.

CONCEPTION DE TRENSZ

Les auteurs précédents dont nous avons exposé les théories, considèrent que la mélanofloculation ne fait que traduire l'instabilité des sérums dans l'eau distillée, le rôle de la mélanine étant comparable à celui d'un indicateur coloré qui comme tel peut être remplacé par des produits divers. Surfloculation et floculation sont un même phénomène: seule l'intensité varie. Au contraire pour TRENSZ, la floculation provient d'une réaction euglobuline-mélanine qui peut être obtenue du reste en l'absence de tout excipient.

Tout en admettant la parenté qu'il a le premier remarquée (181) entre la surfloculation (précipitation des euglobulines par l'eau distillée) et la floculation (précipitation de certaines euglobulines par la méla-

nine) TRENSZ ne reconnaît plus l'identité des deux phénomènes et s'attache à en montrer les caractères différentiels :

1° La surfloculation existe au cours d'affections diverses et ne s'accompagne pas toujours de floculation.

2° La mélanine provoque la floculation et atténue légèrement la surfloculation.

3° D'après HENRY le chauffage à 55° pendant 20 minutes abolirait la floculation en laissant persister la surfloculation.

4° L'individualité des deux phénomènes apparaît le mieux sous l'action de certains sels neutres (NaCl à 3 p. 1.000 pour HENRY, NH_4Cl à 3 p. 1.000 pour TRENSZ).

5° Les ions salins influent différemment sur les deux phénomènes en fonction du cation et de l'anion. Même dans l'eau distillée on peut individualiser floculation et surfloculation en faisant varier la quantité de l'excipient aqueux (190).

Les caractères différentiels entre floculation et surfloculation s'expliquent par le fait que la précipitation par l'eau distillée et la précipitation par la *mélanine* ne se font pas de la même manière (195).

L'eau distillée précipiterait les euglobulines par variation de la quantité d'électrolytes sanguins, alors que la mélanine provoquerait cette précipitation par fixation sur la molécule euglobuline. Différentes expériences démontrent à cet auteur qu'il y a union entre ces deux substances et que la solubilité des euglobulines s'en trouve modifiée. Mais la mélanine ne peut pas se fixer sur des protéines qui se trouvent à l'état de solution stable; une condition est indispensable: c'est l'instabilité protéique. Que celle-ci soit réalisée soit par l'augmentation ou l'altération des euglobulines,

soit par le fléchissement des facteurs qui normalement maintiennent les euglobulines en solution et la mélanine se fixe électivement sur certains éléments parmi les euglobulines et en détermine la précipitation.

On connaît d'autre part des différentes expérimentations de TRENSZ (194) que l'on peut ainsi résumer:

- sérum normal + euglobulines normales = surfloculation,
- sérum normal + euglobulines paludéennes = floculation,
- sérum paludéen + euglobulines normales = augmentation de la surfloculation,
- sérum paludéen + euglobulines paludéennes = augmentation de la floculation (et aussi de la surfloculation).

Ainsi, à quantités égales certaines euglobulines, en particulier les euglobulines paludéennes, auraient d'autres propriétés que les euglobulines normales. Il faut admettre que les différences quantitatives ne sont pas seules à intervenir. Il y aurait un élément qualitatif. Cette particularité de certaines euglobulines d'être mélanosensibles — et c'est pour l'instant la seule caractéristique qualitative que l'on puisse leur donner — se retrouverait à des titres différents au cours de multiples affections. Le plus souvent elles sont trop peu accentuées pour déterminer des réactions positives. Mais le seuil de la réaction peut être franchi et la mélanos réaction devient positive au même titre et par le même mécanisme que dans le paludisme.

En ce qui concerne les autres fractions protéiques (sérum albumine et myxoprotéine de PIETTRE) leur rôle est moins net. Peut-être la myxoprotéine n'agit-

elle que sur la solubilité des globulines et joue-t-elle ainsi dans la réaction un rôle indirect.

Enfin ce ne serait pas par la partie protéique isolée de leurs molécules que les euglobulines interviennent mais par leurs complexes lipoprotéiques car les globulines ou les euglobulines délipidées sont incapables de réaliser la réaction.

CONCLUSION

De l'exposé que nous avons fait des diverses théories nous pouvons établir les points suivants relatifs au mécanisme de la sérofloculation.

1° Il paraît exister suffisamment d'arguments expérimentaux et cliniques, comme nous le verrons par ailleurs, pour admettre que la mélanofloculation témoigne d'autre chose que d'une simple floculation des sérums sous l'influence de l'eau distillée — bien que les deux phénomènes aient la plupart de leurs facteurs communs.

En tout état de cause il y a intérêt à employer une technique de réaction précise, commode, individualisant la mélanofloculation, éliminant autant qu'il est possible le rôle de l'eau distillée.

2° La mélanofloculation objective des perturbations humorales complexes réalisées presque à tout coup au cours du paludisme.

3° Il ne s'agit pas d'un phénomène spécifique au sens biologique du mot, de la déviation d'un complément par apport d'antigène.

4° Mais essentiellement de déséquilibres des complexes lipoprotéiques au premier plan desquels il faut

placer l'hyperglobulinémie correspondant à une hyper-euglobulinémie.

5° Mais, pas plus qu'il ne s'agit d'une combinaison endogène-anticorps, l'hyper-euglobulinémie à elle seule ne résume le mécanisme de la réaction dont nous ne saisissons encore que les facteurs principaux.

6° Enfin, les perturbations uniquement quantitatives des divers constituants sériques paraissant impuissantes à expliquer le mécanisme de la réaction, il est logique de considérer des perturbations qualitatives en particulier des euglobulines. Ces perturbations appelées qualitatives en raison de l'imprécision de nos connaissances physico-chimiques doivent, en fin de compte, se résumer à des différences de structure moléculaire; mais ceci n'est qu'une hypothèse.

TECHNIQUE DE LA SÉROFLOCCULATION A LA MÉLANINE

La technique utilisée pour les observations que nous rapportons a été mise au point et réalisée par F. TRENSZ de l'Institut Pasteur d'Algérie. Basée sur les principes de la réaction de HENRY (utilisation de la mélanine choroïdienne de l'œil de bœuf) elle est l'aboutissant de la conception de l'auteur concernant le mécanisme de la réaction. Comme telle elle a pour but :

De supprimer autant que possible la surfloculation en opérant dans un milieu approprié. Dans le sérum pur les euglobulines sont maintenues en solution par de nombreux facteurs. Pour affaiblir ces facteurs antagonistes à l'action de la mélanine on doit diluer le sérum afin d'augmenter l'instabilité des euglobulines. Mais pour cette dilution, l'emploi de l'eau distillée doit être rejeté, car elle précipite en plus des fractions euglobuliniques mélano-sensibles, d'autres fractions protéiques et lipoïdiques n'ayant pour TRENSZ pas de rapport avec la mélanofloculation. Le problème consiste à augmenter l'instabilité des euglobulines en solution légèrement au-dessus du seuil de la précipitation spontanée. Alors la mélanine agit en précipitant l'ensemble des éléments mélano-sensibles à l'exclusion d'autres fractions également instables prêtes à précipiter. A ce point de vue, d'après les recherches de l'auteur, le meilleur milieu pour la réaction est la solution de NH_4Cl à 3 p. 1.000.

D'autre part, la suppression de divers constituants du réactif de HENRY (formol, corps vitré) la solubilisation de la mélanine dans l'eau distillée permettent d'individualiser le rôle de la mélanine et rendent l'avantage appréciable de lectures photométriques faciles. Ainsi est possible l'établissement de courbes sérologiques.

Nous décrirons donc la technique de la « *mélano-réaction par le procédé de la mélanine choroïdienne rendue soluble dans l'eau distillée* », que l'on trouvera par ailleurs dans les Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie, t. XIII, n° 1, mars 1935 (189).

I. — LE RÉACTIF

Il n'est pas utile d'ajouter à la solution de mélanine du corps vitré et du formol. Le nombre des composants du réactif est ainsi réduit au minimum ; seule l'action de la mélanine purifiée entre en jeu.

PRÉPARATION DU RÉACTIF

La mélanine choroïdienne est extraite de l'œil de bœuf dont on ne conserve que la membrane choroïde. Les membranes choroïdes sont broyées sur un tamis métallique fin. Pour faciliter le passage des grains de pigment à travers les mailles du tamis, on ajoute au magma de petites quantités d'eau distillée. On obtient alors une suspension de pigment qui contient encore des particules membraneuses qu'on élimine par filtration sur une couche de tarlatane doublée d'une mince couche de coton hydrophile. Le filtrat est centrifugé ; le culot de centrifugation est repris dans une solution de soude N/10 et placé à 40° pendant trois jours.

Pour que la solution du pigment se fasse bien, il est nécessaire de suspendre les grains de pigment dans une

quantité considérable de solvant (un litre de soude N/10 pour une quantité de pigment provenant de 10 yeux de bœuf). On agite le mélange une fois par jour. Après trois jours la dissolution est complète. On procède alors à la première précipitation, en neutralisant la solution avec la quantité d'acide chlorhydrique nécessaire pour amener le pigment à la précipitation. On centrifuge. Le culot de centrifugation est redissous dans la soude N/10 comme la première fois, et laissé à l'étuve à 40° pendant deux jours. Dès ce moment, le pigment a acquis ses nouvelles qualités de solubilité. On procède alors à la deuxième précipitation par l'acide chlorhydrique, en ayant soin d'ajouter la quantité minima d'acide nécessaire pour précipiter le pigment, afin que le milieu devienne le moins acide possible. On centrifuge. Le culot de centrifugation est repris dans une très petite quantité d'eau distillée de manière à obtenir une solution très concentrée de mélanine mère.

Il convient de neutraliser cette solution mère, car le pigment est acide; cette acidité a été nécessaire pour obtenir sa précipitation. On ajoute, goutte à goutte, de la soude normale jusqu'à ce que le papier tournesol indique la neutralité. Il est indispensable de se servir, pour cette neutralisation, d'un papier tournesol très sensible (papier Gallois). A neutralité, le pigment se dissout entièrement en quelques heures, à la température du laboratoire. On centrifuge ensuite la solution mère pour éliminer les particules de membrane choroïde qui ont pu être entraînées avec le pigment, et le réactif est prêt pour être titré.

TITRAGE DU RÉACTIF

Le titrage doit être très précis. Il est indiqué de se servir du photomètre de VERNES. La sensibilité et l'intensité des réactions dépendent étroitement du degré de concentration de la mélanine qu'on emploie. Même de légères variations du titre, de l'ordre de 3-5 degrés photométriques et qu'on ne pourrait guère apprécier avec un appareil moins sensible que le photomètre, se traduisent dans les floculations par des variations plus importantes, devenant préjudiciables à l'exactitude des réponses. Le titrage gagne encore en précision quand on le fait sur la solu-

tion-mère au dixième, et quand on se sert, au photomètre, d'un écran coloré, vert. La mélanine au dixième est un liquide brun clair, dont la couleur est voisine de la couleur de l'écran Wratten a, qui sert d'ordinaire pour les recherches photométriques. De ce fait, la différenciation des deux teintes se fait assez mal. Au contraire, à l'écran vert simple ε n° 74 on obtient une excellente différenciation qui permet un titrage extrêmement précis.

Manipulation du titrage. — Pour diluer la solution-mère au dixième, l'emploi des pipettes graduées ordinaires donne des précisions insuffisantes. Il vaut mieux se servir du rhéomètre de VERNES (une cylindrée de réactif pour 9 cylindrées d'eau distillée). Avant d'introduire le liquide dans la cuve, on aura soin de vérifier le réglage de l'appareil et la propreté des cuves (on se sert des cuves B). On remplit une cuve d'eau distillée et on marque le chiffre de la densité optique lu en O/A à l'écran vert. Le titre recherché est de 120, chiffre qui représente la valeur de la densité optique propre du réactif au dixième évalué à l'écran, vert ε n° 74.

Cette valeur se calcule en faisant la différence entre la densité aptique d'une cuve remplie d'eau distillée et la densité optique de la même cuve remplie de la solution de mélanine.

Supposons que la cuve remplie d'eau distillée nous donne, en O/A; une densité optique de 160, le réactif titré, au dixième, devra présenter, avec la cuve, une densité optique de $160 + 120 = 280$.

On ajoutera donc à la solution-mère concentrée de l'eau distillée, par petites quantités, en tâtonnant, jusqu'à ce que la solution au dixième ait la densité optique voulue. Pour terminer on ajoute à la solution mère titrée de l'acide phénique dans la proportion de 1/300.

Le milieu choisi sera la solution de chlorure d'ammonium à 3 p. 1.000. La réaction est dans ce milieu aussi sensible que la réaction de HENRY dans l'eau distillée et nettement plus sensible que la réaction de HENRY dans l'eau salée. La surfloculation y est suppri-

mée. Il devient de ce fait superflu d'opérer dans deux milieux différents, les manipulations se simplifient et les courbes photométriques deviennent régulières.

II. — PRATIQUE DE LA RÉACTION

VERRERIE. — Le mieux est d'utiliser les tubes de VERNES (60/13 $\frac{m}{m}$) qui doivent être d'une propreté rigoureuse et dont la neutralité doit être vérifiée. Pour diluer et répartir le réactif, se servir du rhéomètre de VERNES (grand modèle, capacité 2 cc ; à piston métallique). Pour la distribution des sérums, des pipettes de KAHN, graduées au vingtième de cc., de la capacité de 1 cc. Elles sont rincées à l'eau distillée après l'usage.

PRÉLÈVEMENT DU SANG. — Le sang est prélevé à jeun. Le sérum est conservé sur le caillot, au frigorifique, et doit servir dans les 48 heures.

DILUTION DU RÉACTIF. — Le réactif est conservé à l'état concentré. Il est dilué au 1/10 dans le chlorure d'ammonium à 3 0/00 au moment de l'emploi. On utilise le chlorure d'ammonium (chlorhydrate d'ammoniaque) chimiquement pur. On se sert pour la dilution, du rhéomètre de VERNES (une cylindrée de réactif pour 9 cylindrées de la solution de chlorure d'ammonium).

DISPOSITION DES TUBES. — La réaction nécessite deux tubes : un tube « réaction » et un tube « témoin ».

RÉPARTITION DU SÉRUM. — On répartit d'abord, dans chaque tube, 0 cc. 25 de sérum.

RÉPARTITION DU RÉACTIF. — Après avoir réglé le rhéomètre à la capacité précise de 1 cc., on distribue une cylindrée de solution de chlorure d'ammonium à

3 0/00 (sans réactif) dans le tube témoin et une cylindrée de mélanine, diluée au 1/10 dans le chlorure d'ammonium à 3 0/00, dans le tube « réaction ». La réaction commence instantanément, au premier contact du sérum avec les solutions ajoutées. On n'a de résultats précis que si le mélange entre sérum et réactifs se fait rapidement, de manière que les molécules de sérum soient aussi vite que possible dispersées dans le réactif. Pour cette raison, on répartit d'abord le sérum et on agite, avec beaucoup de soin, chaque tube, immédiatement après avoir ajouté au sérum le liquide réactif.

Les tubes sont portés à l'étuve, à 37°. L'intensité de la floculation augmente d'une manière continue pendant les premières 30 minutes et se traduit d'abord par un trouble uniforme qui devient de plus en plus intense. Dans un deuxième temps se forment les flocons qui précipitent au fond des tubes. La sédimentation est terminée après deux heures. Chez certains sérums douteux, il se forme des flocons qui peuvent rester en suspension.

LECTURE DES RÉSULTATS. — La lecture se fait après deux heures de séjour à l'étuve.

a) Lecture macroscopique. — La réaction peut présenter trois aspects différents :

1. Le liquide, dans les deux tubes, est *transparent* = réaction négative.

2. Il s'est formé, dans le tube réaction, *un trouble uniforme* franc, plus ou moins intense, mais sans dépôt, alors que le témoin est resté clair = réaction douteuse.

3. Il s'est formé, dans le tube « réaction » un *sédiment* plus ou moins abondant, alors que le témoin est clair ou devenu légèrement louche = réaction positive.

b) Lecture photométrique. — On se sert des cuves B, soudées à l'émail, qui d'ailleurs donnent une précision suffisante. Quand elles sont bien propres et relativement neuves, elles sont interchangeables. Pour les besoins courants, il n'est, dans ces conditions, pas nécessaire de lire le témoin et la réaction dans les mêmes cuves.

Avant d'introduire le liquide dans les cuves, on remet le précipité en suspension en bouchant l'orifice du tube, et en le retournant, lentement, d'un angle de 180°, une seule fois. Dans un deuxième temps, le liquide est alors versé dans la cuve. Ces mouvements doivent être très réguliers ; par une manœuvre brusque, on influe sur la densité optique des précipités.

On note les densités optiques en tenant compte des surcharges (O/A, O/O, A/O, suivant l'opacité du précipité).

Contrairement au titrage du réactif, on se sert, pour les lectures des floculations, de l'écran rouge WRATTEN a.

Calcul de l'indice sérologique :

$$IS = DR - (DT + DM)$$

IS (indice sérologique).

DR (densité optique de la réaction).

DT (densité optique du témoin).

DM (la densité optique propre du réactif mélanique au dixième est de 32, quand on l'évalue à l'écran WRATTEN a au lieu de l'écran vert ayant servi pour le titrage. DM est donc dans cette formule une valeur constante, égale à 23).

DU DEGRÉ DE PRÉCISION DE LA RÉACTION

En tenant compte de tous les détails de technique, on obtient la précision qui est désirable pour l'usage du photomètre de VERNES et qui permet de tenir compte même des faibles variations de l'indice sérologique.

DU DEGRÉ DE SENSIBILITÉ DE LA RÉACTION

Il peut être réglé à volonté. La réaction devient d'autant plus sensible qu'on emploie des solutions de mélanine plus concentrées. Mais dans ce cas le nombre des sérums flocculants devient plus grand et ce que la réaction gagne en sensibilité, elle le perd en valeur diagnostique. On préférera donc employer une concentration de mélanine relativement faible, en écartant du réactif le corps vitré et le formol qui augmentent la sensibilité de la réaction.

INTERPRÉTATIONS DE L'INDICE SÉROLOGIQUE

La réaction doit être considérée :

— Négative quand l'indice est compris entre	0	et	30
— Douteuse	—	—	31 et 45
— Légèrement positive	—	—	46 et 55
— Positive	—	—	56 et 300

Les réactions douteuses se rencontrent en dehors du paludisme, dans la tuberculose, chez certains syphilitiques, dans certaines cirrhoses, etc...

Les indices très élevés en dehors du paludisme ne se rencontreraient pour TRENSZ que dans le kala azar. Nous verrons à la lumière des observations que nous apportons, que l'interprétation de l'indice sérologique ne paraît pas aussi simple.

PARTIE CLINIQUE

I - OBSERVATIONS

Les observations rapportées ont été ainsi classées.

I. Observations de malades présentant un Paludisme confirmé par la présence dans le sang de l'hématozoaire.

a) Paludisme à *Plasmodium vivax*. Observations I à VIII. Observation I: paludisme d'inoculation. Observation II à VIII paludisme naturel.

b) Paludisme à *Plasmodium præcox*. Observations IX à XIX.

c) Paludisme à *Plasmodium malarix*. Observations XX et XXI.

II. Observations de malades présentant des splénomégalias cliniquement d'étiologie palustre pure, mais au cours desquelles l'hématozoaire n'a pas été décelé dans le sang. Observations XXII à XXX.

III. Observations de malades présentant des splénomégalias d'étiologie complexe. Observations XXXI à XXXVI.

IV. Observations de malades présentant des affections diverses, au cours desquelles la séroflocculation à la mélanine fut pratiquée.

Nous nous sommes attachés, autant qu'il nous a été possible, à envisager chez chacun de ces malades non seulement l'évolution de la séroflocculation à la mélanine mais encore celle des différents éléments du syndrôme hématologique et du syndrôme humoral de l'infection palustre, parallèlement aux modifications du tableau clinique.

I - Observations de malades présentant un paludisme confirmé par la présence dans le sang de l'hématozoaire

a) Paludisme à *Plasmodium Vivax*

OBSERVATION I

Salle Soulié. Service de M. le Professeur LEBON

A... S..., indigène, âgé de 36 ans, est hospitalisé le 7 janvier 1936 pour une atrophie optique, seul symptôme d'une syphilis nerveuse, caractérisée au surplus par une réaction de Wassermann positive dans le sang, comme dans le liquide céphalo-rachidien.

D'après l'interrogatoire l'accident primaire remonterait à 1922. Il n'y a pas d'autre antécédent à signaler. Ce malade n'aurait jamais présenté en particulier d'accès palustres.

En raison de l'inefficacité du traitement antisyphilitique entrepris (cyanure de Hg puis Novarsénobenzol) on décide de mettre en jeu la malariathérapie.

L'impaludation est pratiquée le 13 février 1936 par injection intra-veineuse de 20 ccs de sang provenant d'un malade porteur de *Plasmodium vivax*.

Du 13 au 24 février: aucun symptôme. La recherche de l'hématozoaire dans le sang est négative. Premier accès à 40°2 le 24 février avec présence dans le sang de *Plasmodium vivax*.

Les accès se répètent les 24, 25, 26, 27, 28 février et l'on songeait, en raison de l'intensité du paludisme, à pratiquer un traitement quinique, lorsque les accès s'éteignirent spontanément. La température atteignait 40°7 le 28 février, le 29 elle ne dépassait pas 37°2, et depuis lors, apyrexie complète malgré trois injections intraveineuses de colloïdase de soufre pratiquées dans l'intention de réveiller les accès palustres.

Du reste l'hématozoaire disparaissait rapidement du sang et quatre jours après le dernier accès il était impossible de le déceler en lame comme en goutte épaisse.

Du point de vue hématologique on nota au cours de l'affection une très légère anémie (G. R. passant de 4.800.000 à 4.200.000 après les accès) de la leucopénie (G. B. 8.400 avant l'impaludation, à 5.200 après les accès) avec mononucléose surtout monocytes, l'équilibre leucocytaire s'établissant ainsi :

Le 11-2-36 : Polynucléaires : 72. Monocytes : 23. Lymphocytes : 5.

Le 10-3-36 : Polynucléaires : 63. Monocytes : 30. Lymphocytes : 7.

Quant aux symptômes humoraux, leur évolution a été résumée dans le tableau suivant qui met également en évidence leurs rapports avec les phénomènes cliniques.

DATES	TEMPÉRATURE MAXIMA	RATE DÉPASSE LE REBORD COSTAL.	RÉACTION de HENRY en eau distillée	TECHNIQUE de TRÉNSZ	TECHNIQUE à l'eau distillée de CHORINE	PROTÉINES TOTALES
11. 2. 36	37°	0	64	3	2	94.5
17. 2. 36	Id.	0	85	2	7	90
20. 2. 36	Id.	0	60	15	11	86.5
22. 2. 36	Id.	0	89	3	6	85
24. 2. 36	40° 2 hemat. +	0	72	19	12	103
26. 2. 36	40° 6 hemat. +	1 travers doigt	90	37	22	100
27. 2. 36	38° 6 hemat. +	2 travers doigt	93	31	16	93
28. 2. 36	40° 6 hemat. +	3 travers doigt	73	45	65	81.5
29. 2. 36	37° hemat. +	4 travers doigt	100	47	78	79.5
2. 3. 36	37° hemat. +	3 travers doigt	121	74	94	94
4. 3. 36	37° hemat. 0	1 à 2 travers doigt	129	75	13	102.3
10. 3. 36	Id.	0	100	79	28	88
17. 3. 36	Id.	0	76	61	13	84.5
24. 3. 36	Id.	0	99	59	10	83
31. 3. 36	Id.	0	74	51	10	86.5
7. 4. 36	Id.	0	70	35	12	89
24. 4. 36	Id.	0	29	30	10	74
5. 5. 36	Id.	0		13		89.5

SÉRUM- GLOBULINES	SÉRUM- ALBUMINES	FRACTIONS GLOBULINIQUES OBTENUES PAR PRÉCIPITATION PAR LE SULFATE DE SOUDE A			CHOLESTEROL	INDICE de BENHAMOU et GILLE
		14 % Euglobulines	18 %	22,2 %		
38.75	55.75	6.10	24.8	28	2.25	0.048
36	54	4	20.2	26.5	1.87	0.044
30	56.5	2.5	20	23	2.25	0.02
28.5	56.5	5.1	24.8	23	1.80	0.05
38.75	64.25	5.1	16.6	22.7	1.55	0.05
41	59	2.25	14	18.9		
37.5	57.5	3.3	15.4	19.7		
32.5	49	2.75	15.3	21.5	1.40	0.04
34	45.5	4.2	18.4	21.5	1.50	0.06
47.25	46.75	6.33	25	26	1.04	0.128
37.75	64.75	10	26.5	27.4	1.28	0.083
31	77	8.5	22.5	27	1.28	0.086
26.25	58.25	8.5	25	27.3		
23	60	6.1	22.3	25.2	1.70	0.058
26	60.5	5	20	24		
29	60	4.9	19	25.1	1.80	0.046
27.5	47					
27.75	61.75				1.87	

Considérations. — Paludisme thérapeutique à *Plasmodium vivax*. Apparition des accès d'emblée typiques sans période de fièvre continue, onze jours après l'inoculation i. v. Le malade présente cinq accès, intenses puis brusquement, sans thérapeutique aucune, le paludisme s'éteint.

La rate dont le volume s'est considérablement accru au cours de ces accès, dépassant le rebord costal de quatre travers de doigt a repris son volume normal dix jours après le dernier accès.

La séroflocculation à la mélanine négative avant et pendant l'incubation, douteuse pendant la période d'accès, n'est franchement positive que deux jours après l'extinction de ceux-ci ; elle s'atténue alors progressivement pour devenir négative un peu plus d'un mois après le dernier accès.

La réaction de HENRY en eau distillée suit sensiblement au cours de l'affection une évolution parallèle à celle que fournit la courbe de séroflocculation à la mélanine. Mais alors que par la technique de TRENSZ la réaction est franchement négative avant l'impaludation elle est positive pour la technique en eau distillée, ce que l'on comprend mal.

La réaction à l'eau distillée de CHORINE, est d'apparition plus précoce que la séroflocculation à la mélanine, elle s'éteint rapidement et d'une manière brusque. Sa courbe est beaucoup moins allongée que celle de la réaction à la mélanine soit dans l'eau distillée, soit dans la solution de NH_4Cl . En particulier elle est déjà devenue franchement négative que la séroflocculation n'a pas atteint son intensité maxima. On ne

peut admettre dans ces conditions que les deux réactions relèvent d'un seul et même mécanisme.

On n'entrevoit pas de rapport précis entre les diverses réactions de floculation et le taux des protéines totales. Le taux des globulines s'exagère un moment — ce qui correspond alors à une élévation d'intensité des réactions. Il diminue ensuite en même temps que les réactions deviennent négatives et que le taux de la sérum-albumine augmente.

Mais ceci est un schéma. Il n'y a pas de parallélisme entre l'augmentation d'intensité de l'indice et l'augmentation du taux des globulines.

Un même chiffre de globulines correspond à des indices sérologiques tout différents.

L'hypercuglobulinémie ne correspond pas nettement à l'hyperglobulinémie. Le taux des euglobulines est le plus élevé alors que le dosage des globulines donne des chiffres sensiblement normaux.

Ni l'hyperglobulinémie, ni l'hypercuglobulinémie ne rendent compte des réactions positives.

La diminution du taux du cholestérol correspond davantage à l'augmentation d'intensité des réactions et paraît un élément important du mécanisme des réactions de floculation.

L'indice de BENHAMOU et GILLE semble bien résumer les principales conditions de floculation des sérums. Mais son évolution n'est strictement parallèle à aucune des courbes représentant les diverses réactions de floculation. Les rapports en particulier ne sont pas nets avec la sérofloculation à la mélanine ce qui vient à l'appui de la conception que cette réaction n'est pas une simple réaction de floculation sous l'influence de l'eau distillée.

OBSERVATION II

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU

A... O... MOHAMED, 26 ans, est hospitalisé le 8 septembre 1934 pour accès palustres se produisant depuis juin. Ce malade n'a reçu aucun traitement avant l'hospitalisation. Il a séjourné dans plusieurs ville de l'intérieur du département d'Alger, mais n'aurait jamais eu avant 1934 de paludisme.

Examen : bon état général.

Rate dépassant de deux travers de doigt le rebord costal au moment de l'hospitalisation.

Pas de stigmates de syphilis.

W. : 0.

H. : 0

Urée : 0,29.

Cholestérine : 1 gr. 19.

Les 8 et 9 septembre, accès thermiques à 40°8 au cours desquels on met en évidence le *plasmodium vivax*.

Puis température atteignant 38° par légers febricules ; huit jours après l'hospitalisation la température est normale.

Dates	Sérofloculation	Traitement
14- 9-34	74	Quinine 1 gr. 50 intra-musc. pendant cinq jours, puis Cacodylate 0 gr. 20 par jour.
25- 9-34	67	Quinine 1 gr. 50 intra-musc. pendant cinq jours.
2-10-34	50	Quinine 2 gr. per os pendant cinq jours.
11-10-34	36	Cacodylate 0 gr. 20 pendant cinq jours.
17-10-34	42	

Sort en bonne santé. La rate n'est plus palpable.

En résumé : Paludisme de rechute à *Pasmodium vivax*. Sous l'influence d'un traitement quinique : disparition rapide des accès, atténuation progressive de l'indice sérologique.

OBSERVATION III

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU

S... Ahmed, 28 ans, est hospitalisé le 21 mai 1935 pour accès thermiques irréguliers depuis dix mois environ.

Pas d'autre antécédent (B. W. : 0).

A l'entrée : anémie,

Splénomégalie (rate dépassant de quatre travers de doigt le rebord costal).

Foie normal.

Le 21 mai 1935 : accès à 40°4 au cours duquel on met en évidence le *plasmodium vivax*.

— Le 23 mai : Température à 38°2 puis la courbe thermique est régulière.

Urée : 0,23.

G. R. : 3.620.000.

G. B. : 4.000.

Polynucléaires : 48.

Monocytes : 9.

Lymphocytes : 43.

— Le 3 juillet : La rate n'est plus palpable.

G. R. : 4.800.000.

G. B. : 8.000.

Polynucléaires : 60.

Monocytes : 19.

Lymphocytes : 31.

Par ailleurs :

Dates	Séroflocculation	Traitement
29-5-35	119	Atebrine : 0 gr. 30 par jour pendant cinq jours, puis après trois jours d'interruption : Atebrine : 0 gr. 30 par jour pendant cinq jours.
5-6-35	149	
11-6-35	93	
19-6-35	86	
26-6-35	87	Quinine 1 gr. 50 I. M. pendant cinq jours.
3-7-35	68	Cacodylate 0 gr. 20 pendant quinze jours.

En résumé : Paludisme à *Plasmodium vivax*. Un traitement par l'atébrine enraye aussitôt les accidents cliniques. La séroflocculation s'atténue lentement, sous l'influence d'un traitement mixte (produits synthétiques + quinine + As). La formule sanguine et l'équilibre leucocytaire s'améliorent.

OBSERVATION IV

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU

B. P., peintre, âgé de 40 ans, habitant Dellys, est hospitalisé le 18 septembre 1934 pour accès thermiques se produisant tous les deux jours, rechute d'un paludisme dont on ne peut situer la période d'invasion.

A l'entrée, bon état général.

Rate dépassant de un à deux travers de doigt le rebord costal.

Rien par ailleurs.

Le 20, accès à 40°. Le traitement est entrepris. Dernier accès à 39° le 22 septembre. Présence dans le sang de

plasmodium vivax. Puis la température devient normale et l'hématozoaire disparaît du sang, cependant température à 38°2 le 3 octobre, à 38° les 4 et 5 octobre.

Urée sanguine : 0,50.

Bilirubine : 40 milligr.

Cholestérine : 1 gr. 25.

G. R. : 4.700.000.

G. B. : 5.500.

Polynucléaires : 60

Monocytes : 9.

Lymphocytes : 31.

Dates	Séro- floculation	Technique de Henry	Traitement
19-9-35			Quinine : 1 gr. 50 intra- musculaire pendant cinq jours.
25-9-35	77	50	Cacodylate 0 gr. 20 par jour pendant cinq jours.
1-10-35	65	49	Quinine 1 gr. 50 intra- musc. pendant cinq jours, puis quinine 11 gr. 50 per os pendant cinq jours.
11-10-35	39	50	Cacodylate 0 gr. 20 par jour pendant sept jours.
16-10-35	51	43	

Le 16 octobre 1934 le malade quitte l'hôpital : bon état général. La rate n'est plus palpable.

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium vivax*. Sous l'influence du traitement : disparition des accidents cliniques, atténuation de l'indice sérologique. L'indice obtenu par la technique de HENRY et celui obtenu par la technique de la mélanine soluble ne réalisent pas exactement la même courbe. L'indice sérologique diminue progressivement. Au contraire, la réaction de HENRY persiste aussi intense pendant trois semaines.

OBSERVATION V

Salle Pasteur, Service de M. le Docteur DERRIEU

B... Mohamed, indigène âgé de 20 ans, est hospitalisé le 24 janvier 1936 pour température irrégulière et splénomégalie.

Originaire d'Aïn-Boucif, il a toujours vécu dans le bled et n'habite Alger que depuis deux ans. Il présente depuis de nombreuses années des accès thermiques irréguliers et s'est aperçu il y a deux ans de l'existence d'une tumeur dans l'hypocondre gauche.

A signaler encore : il y a deux ans, épisode d'ictère. Ethylisme marqué. Pas d'antécédents vénériens. B. W. positif à l'entrée.

A l'examen: Bon état général. Léger subictère. Rate volumineuse, couchée, dépassant l'ombilic par son pôle inférieur étalé dans la partie moyenne de l'abdomen, de consistance dure, régulière, légèrement douloureuse. Rate libre, mobile.

Foie mou, douloureux, dépassant de deux travers de doigt le rebord costal.

Pas d'ascite, pas de circulation veineuse collatérale.

Rien au point de vue digestif. Pas de plaques de leucoplasie.

Il n'y a rien à signaler au niveau des divers autres appareils.

L'évolution de l'affection est à peu près apyrétique. A signaler accès irréguliers atteignant 38°.

A l'entrée on ne décèle pas d'hématozoaire dans le sang. L'urée est à 0,30. Cholestérine 1,30.

Le 10 février, à l'examen du sang on découvre de rares formes adultes de *plasmodium vivax*. A la ponction de rate : amas d'hémozoïne. Formes jeunes de *vivax*.

Le 22 avril, malgré le traitement pratiqué que l'on trouvera indiqué ci-dessous, la ponction de rate permet de mettre en évidence de rares formes de *plasmodium vivax* ainsi que la persistance de pigment alors qu'il n'y a rien dans le sang en goutte épaisse.

Dates	Séro- flocculation	Formule sanguine	Traitement
31.1.36	282	G. R. 3.610 000 G. B. 6.000 Polys 55 Monos. 39 Lymphos. 6	Cacodylate : 0.20 tous les jours.
2.3.36	273		id.
13.3.36	279	G. R. 3.250.000 G. B. 8.200 Polys. 63 Monos. 33 Lymphos. 4 Hb. 65 %	Cacodylate + qui- nine 0.50 per os tous les jours.
24.3.36	230		
31.3.36	249		Au total : quinine : 0.50 pendant 15 jours
7.4.36	207		
14.4.36	241	G. R. 3.250.000 G. B. 7 000 Polys. 65 Monos. 10 Lymphos. 25	Quinine 0.60 per os 8 jours.
21.4.36	209		Atebrine : 0.30 pendant 7 jours.
29.4.36	224		Quinine : 1 gr. par jour pendant 7 jrs

A la sortie: température plus régulière; rate légèrement diminuée de volume.

En résumé : Splénomégalie d'origine palustre vérifiée. Intrication possible de paludisme et de syphilis. Les injections de cacodylate quotidiennes et les petites

doses de quinine répétées sont impuissantes à faire disparaître l'hématozoaire du repaire splénique. On constate sous l'influence du traitement une légère amélioration de l'indice sérologique ainsi qu'une tendance vers la normale de l'équilibre leucocytaire.

OBSERVATION VI

Salle Soulié. Service de M. le Professeur LEBON

Z. E., Européen âgé de 36 ans est hospitalisé le 6 avril 1936 pour température se manifestant sous la forme d'accès à type palustre (sensation de froid, frissons, puis chaleurs et sueurs). Accès quotidiens débutant vers 14 heures et se terminant vers 20 heures.

Vingt jours avant l'hospitalisation, le malade a présenté un accès trois jours de suite. Les jours suivants plus de température, puis reprise des accès quotidiens 5 jours avant l'hospitalisation. Dans le service, les deux premiers jours accès à 40° puis disparition des accès sous l'influence du traitement quinique.

Ce malade est un ancien paludéen avéré. Originaire de Douéra, il a toujours habité l'Algérie. A l'heure actuelle il réside à Alger mais fait de fréquents séjours dans le bled algérien. Le Paludisme paraît avoir été contracté en 1925 dans la région de Sidi-Moussa. A cette époque, durant trois mois, il présenta une fièvre continue avec symptômes généraux graves, asthénie, gros amaigrissement. Cette température fut enrayée par trois injections intra-musculaires de quinine. Il n'y eut pas de rechute de 1925 à 1936. Du reste le malade se soumit durant ses divers séjours en pays d'endémie palustre à la quininisation préventive (0,20 à 0,40 par jour). Il n'absorba pas de quinine les jours précédant la rechute actuelle, car il habitait alors Alger.

Rien d'autre à retenir dans les antécédents si ce n'est un léger syndrome basedowien traité en 1929. Mais à l'heure actuelle ni goître, ni exophtalme, ni tremblement, ni amaigrissement.

L'examen du malade ne révèle aucun symptôme. Pas d'hépto-splénomégalie en particulier.

Cœur : R. A. S. Tension artérielle 10×6 .

Dans le sang, présence de *Plasmodium vivax*, formes jeunes, adultes, rosaces.

Urée : 0,27.

Séro-diagnostic Eberth. Para A. et B. négatifs.

W : 0.

Sérofloculation positive : 108.

Formule, numération :

G. R. : 4.300.000.

G. B. : 5.400.

Polys : 46.

Monos : 43.

Lymphos. : 10.

Transit. : 1.

Hb. : 90 %.

Quitte l'hôpital après quatre injections I. M. de quinine 1,50 qui ont enrayé aussitôt les accès.

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium vivax*. Sérofloculation positive. Leucopénie avec mononucléose.

OBSERVATION VII

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

B. V., Italien, âgé de 47 ans, est hospitalisé le 1^{er} mai 1934 pour accès palustres qui se sont produits la semaine précédant l'hospitalisation.

Cet ouvrier au barrage du Grib est un ancien paludéen avéré, hospitalisé l'année précédente pour accès palustres confirmés par l'examen hématologique. Il a été alors soumis à un traitement intensif par la quinine en injection intra-musculaire.

Les derniers accès thermiques ont été traités par quelques comprimés de quinine.

A l'entrée, l'état général est bon, la température normale. Il n'y a rien à signaler à l'examen du malade. Ni hépatomégalie, ni splénomégalis.

L'urée est à 0,42.

La cholestérine à 1 gr. 20.

G. R. : 4.360.000.

G. B. : 14.000.

Polynucléaires : 76.

Monocytes : 12.

Lymphocytes : 12.

Protéines totales : 83 grs.

Sérum-albumines : 53 gr. 25.

Globulines : 29 gr. 75.

Du reste, durant toute l'évolution de l'affection la formule sanguine évoluera peu, oscillant autour des chiffres ci-dessus indiqués.

Par ailleurs :

Dates	Symptômes	Séro- flocculation	Traitement
2.5.35		51	
6.5.35		24	
24.5.35		18	
5.6.35		12	
19.6.35	Accès à 40° avec hematozoaire dans le sang.		Quinine 1 g. 50 intra- musculaire pendant 5 jours.
21.6.35		36	Quinine per os 2 gr. pendant 5 jours.
28.6.35		47	
10.7.35		20	
19.7.35	Accès à 39° 5 avec hematozoaire dans le sang.		Atebrine : 0. 30 par jour pendant 8 jours.

Dates	Symptômes	Séro- flocculation	Traitement
23.7.35		35	Cacodylate 0.20 par jour.
30.7.35		24	id.
28.8.35		28	
16.9.35		11	
30.9.35		15	
2.10.35	Accès à 39° avec hematozoaire dans le sang.		
7.10.35	Température 38° 2	11	
15.10.35		89	Quinine 1 gr. 50 intra-musculaire pendant 5 jours.
22.10.35	Temp. 38° 5 avec hematozoaire dans le sang.	62	Cacodylate 0.20 par jour.
5.11.35	Température nor- male.	47	
12.11.35		37	Quinine 2 gr. per os pendant 5 jrs.
19.11.35		40	Cacodylate 0.20 par jour.
26.11.35		36	Plasmochine 0.03 par jour pendant 5 jours.
10.12.35		44	Cacodylate 0.20 par jour pendant 8 jours.
17.12.35		47	Emjé Lumière une ampoule tous les 2 jours
7.1.36		38	id.

Considérations. — Cette observation suivie durant près de dix mois est intéressante à plus d'un titre.

Elle représente un cas de paludisme de rechute à *Plasmodium vivax* particulièrement résistant à toute thérapeutique aussi bien produits synthétiques que quinine.

Les accès avec hématozoaires dans le sang se déclanchent alors que rien ne permet de le prévoir — en particulier séroflocculation négative ; ce qui est en opposition avec les observations diverses rapportées où la réaction de HENRY a pu faire prévoir les accès.

La mélanoflocculation ne s'élève qu'après les accès et d'une manière transitoire du moins dans les premiers mois de l'observation.

Il n'y a pas de symptômes cliniques (en particulier pas de splénomégalie), alors que l'hématozoaire en cause le *vivax*.

Pas de syndrome humoral (taux des protéines, Rapport S-G, normaux).

Pas de syndrome sanguin — Formule normale — Equilibre leucocytaire sensiblement normal.

Au contraire dans les derniers mois de l'observation on voit l'indice sérologique s'élever brusquement à la suite d'accès et se stabiliser dans la zone douteuse de la séroflocculation. Ceci correspond à une longue période où le malade ne présente plus d'accès thermiques (Il est impossible en pays d'endémie palustre et sur une observation portant sur quelques mois de parler de guérison). Les traitements divers entrepris n'influent pas alors sur l'indice sérologique.

Tout paraît en somme se passer comme si l'organisme du malade, son tissu réticulo-endothélial en particulier, n'avait pas réagi à l'infection palustre durant les premiers mois de l'observation. Ainsi s'expli-

queraient les rechutes successives, l'absence de splénomégalie ou de syndrome humoral, l'inefficacité des diverses thérapeutiques.

Dans la deuxième période, au contraire la mélanofloculation positive puis douteuse paraît témoigner de l'intervention des processus de défense de l'organisme ce qui correspond à la disparition des accès et à l'amélioration clinique.

Telle est l'interprétation que nous proposons. Elle doit être étayée par d'autres faits cliniques semblables. Cette observation est à rapprocher, en particulier, de l'observation n° 8.

OBSERVATION VIII

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

H. H., Européen, âgé de 45 ans, est hospitalisé le 29 novembre 1935 pour accès palustres.

Une quinzaine de jours auparavant le malade était en traitement Salle Laveran depuis le 2 juillet de la même année, pour accès palustres, confirmés par l'examen hématologique. Malgré de nombreux traitements (quinine, plasmochine à haute dose) accès palustres isolés, très espacés les uns des autres qui ne s'étaient pas reproduits les derniers mois. Néanmoins en novembre rechute qui amène l'hospitalisation.

Antécédents : Le malade est originaire d'Affreville où il n'a jamais présenté de symptômes palustres. En mai 1935, il voyage pendant deux mois dans la région de Constantine. C'est alors que se situe le paludisme d'invasion.

A l'entrée, Salle Pasteur, le 29 novembre :

Bon état général.

Pas de splénomégalie. Hépatomégalie marquée.

Urée : 0,37. W : 0.

Séro-diagnostic au bacille typhique positif au 1/100.
Pourtant aucun symptôme clinique d'affection typhoïde.

On verra par ailleurs les caractères de la température.

G. R. : 5.320.000.

G. B. : 11.800.

Polynucléaires : 81.

Monocytes : 13.

Lymphocytes : 6.

La température est à 38° le jour de l'hospitalisation.

On note les 2 et 3 novembre deux accès à 38°6 et 38°8, avec dans le sang présence de *plasmodium vivax*, puis la température est stationnaire à 38° du 3 au 12 décembre. Après quoi, température normale à 37°.

Voici par ailleurs l'évolution de l'indice sérologique sous l'influence du traitement :

Dates	Sérofloculation	Traitement
4-12-35	46	Quinine 1 gr. 50 intra-musc. pendant cinq jours.
11-12-35	49	Plasmochine : 0,02 pendant cinq jours.
17-12-35	57	Quinine 0,60 per os pendant dix jours.
26-12-35	55	Cacodylate 0,20 par jour pen- dant cinq jours.

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium vivax*. Indice sérologique douteux.

A signaler : pas de splénomégalie, résistance de l'affection aux traitements variés entrepris. Pas de modification de la formule sanguine. Observation à rapprocher de l'observation n° 7.

b) Observations du Paludisme à *Plasmodium praecox*

OBSERVATION IX

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

M. J., Européen, âgé de 48 ans, est hospitalisé le 20 octobre 1934 pour accès palustres.

Né en France, il habite l'Algérie depuis l'âge de 28 ans. Il a vécu à Maison-Carrée, Fort-de-l'Eau.

La première atteinte palustre remonte à quatre ans, avant l'hospitalisation. Après une courte période de fièvre continue, accès tous les deux jours pendant un mois, traités par de la quinine (3 à 4 dragées par jour).

Depuis, pas de rechute. Il y a trois semaines, les accès réapparaissent, sans rythme, irréguliers, d'intensité diverse. Le malade n'a pas été traité lors de cette seconde atteinte.

A l'entrée :

Anémie marquée.

Subictère.

Rate dépassant de deux travers de doigt le rebord costal.

Foie également hypertrophié (déborde d'un travers de doigt).

Température à 38°. On décèle le *plasmodium praecox* dans le sang et l'on soumet le malade à un traitement par produits synthétiques. Dès lors la température devient normale et l'hématozoaire disparaît du sang. Plus d'hématozoaire à la date du 27 octobre.

Le 27 novembre, la rate n'est plus palpable ni perceptible.

Par ailleurs :

Dates	Séro- flocculation	Formule sanguine	Chimie sanguine	Traitement
24.10.34	84	G.R. 3.200.000 G.B. 8.000 Poly. 59 Mono. 10 Lympho. 31	Urée : 0.40 Bilirubine : 10 milligram. = 2 U.V.D.B. Cholestér. : 1.40	Atebrine : 0.30 Plasmochine 0.02 pendant 5 jours puis : Atebrine : 0.10 Plasmochine 0.01 pendant 5 jours
31.10.34	65			Cacodylate : 0.20 par jour.
8.11.34	53	G.R. 3.100.000 G.B. 5.000 Poly. 45 Mono. 11 Lympho. 44		Atebrine : 0.30 Plasmochine 0.02 pendant 5 jours
14.11.34	44		Urée : 0.43 Bilirub. 10 millig Cholestér. : 1.65	Cacodylate : 0.20 par jour pen- dant 5 jours.
21.11.34	54	G.R. 4.700.000 G.B. 7.000 Poly. 61 Mono. 9 Lympho. 30		
26.11.34	40	Poly. 65 Mono. 6 Lympho. 29		
3.12.34	53			Cacodylate : 0.20 - 5 jours.
12.12.34	30	Poly. 63 Mono. 13 Lympho. 24		
27.12.34	37			Cacodylate : 0.20 - 5 jours.
3.1.35	37			Cacodylate : 0.20 - 5 jours.
10.1.35	40			Cacodylate : 0.20 - jours.
23.1.35	34	Poly. 71 Mono. 10 Lympho. 19	Urée : 0.19 Cholestér. : 1.72	

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium præcox*. Sous l'influence d'un traitement par produits synthétiques, amélioration clinique immédiate. Atténuation de l'indice sérologique. En même temps amélioration de la cholesterinémie, de l'anémie et de l'équilibre leucocytaire.

OBSERVATION X

Salle Pasteur, Service de M. le Docteur DERRIEU

H. C. est hospitalisé le 22 octobre 1934 pour accès palustres. Né en France en 1902, il part en 1922 au Maroc où il reste dix-huit mois sans contracter de paludisme ; puis demeure en France jusqu'en décembre 1933. Le malade vient à cette date en Algérie pour travailler au barrage du Hamiz.

1^{er} accès thermique avec grands frissons et sueurs légères en juin 1934. Ces accès se répètent tous les cinq ou six jours jusqu'au 22 octobre, date de l'hospitalisation ; à la suite d'un traitement par Atebrine, plasmochine apyrexie d'une vingtaine de jours.

A signaler que depuis le mois de décembre (arrivée en Algérie) le malade suit scrupuleusement un traitement préventif à la quinine (deux comprimés à 0 gr. 20 centig. par jour).

A l'examen : Rate dépassant de deux travers de doigt le rebord costal.

Rien par ailleurs. Pas d'hépatomégalie.

W. : 0.

H. : 0.

Urée : 0 gr. 35.

Bilirubine : 13 milligr.

Cholestérine : 1 gr. 15.

T. A. : 14 × 10 le 14.

Symptômes généraux : Graves — asthénie très marquée.

A la sortie : Bon état général. La rate n'est ni palpable, ni percevable.

Urée : 0 gr. 36.

Bilirubine : 13 milligr.

Cholestérine : 1 gr. 60.

Voici quelle fut l'évolution des symptômes :

Dates	Température maxima	Hématozoaire	Séro-floculation	Formule sanguine	Traitement
22.10.34	40° 4	Schizontes	81		
23.10.34	38°	Schizontes			
24.10.34	39°	Schizontes		G.R. 4.400.000	Atebrine : 0.30 c. Plasmochine 0.02 pendant 5 jours, puis : Atebrine : 0.10 Plasmochine 0 01 pendant 5 jours.
25.10.34	37, . normale	Pas d'héma- tozoaire.		G.B. 6.000 Poly. 60 Mono. 10 Lympho. 30	
31.10.34	normale	0	39		Cacodylate : 0 20
8.11.34	normale	0	38	G.R. 3.500.000 G.B. 5.000 Poly. 68 Mono. 8 Lympho. 30	Atebrine : 0.30 Plasmochine 0.02 pendant 5 jours.
15.11.34	normale	0	20		
21.11.34	normale	0	25		

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium falciparum*. Sous l'influence d'un traitement par produits synthétiques, disparition des accidents cliniques. Amélioration de la cholesterinémie et de l'équilibre leucocytaire; l'indice sérologique devient négatif.

OBSERVATION XI

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

P. J. Européen, âgé de 34 ans, est hospitalisé le 20 octobre 1934 pour fièvre continue avec grosse altération de l'état général.

Ce malade dans les antécédents duquel on ne trouve rien à signaler — en particulier aucun antécédent palustre — habite ordinairement Alger. Depuis six mois il travaille aux Eucalyptus. C'est là que s'est déclarée, huit jours auparavant, l'affection qui amène l'hospitalisation. Aucun traitement n'a été entrepris.

A l'entrée, la température est à 39° mais diminuera le troisième jour du traitement pour être normale le cinquième.

Le pouls est petit, filant, tachyarythmique, les bruits du cœur sont affaiblis.

La rate est palpable à l'inspiration. Le foie mou, non douloureux, déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

Urée sanguine : 0,79.

Bilirubine : 20 milligr.

Cholestérine : 1 gr. 18.

Les séro-diagnostics sont négatifs.

Sang : nombreuses formes de *Plasmodium falciparum*.

G. R. : 4.000.000.

G.B. : 7.500.

Polynucléaires : 48.

Monocytes : 8.

Lymphocytes : 44.

Dates	Température maxima	Séro- floculation	Traitement
22-10-34	40°4		Quinine 2 gr. intra-musc.
23-10-34	40°		Atebrine : 0,30 Plasmochine : 0,02.
24-10-34	39°	101	Atebrine : 0,30 Plasmochine : 0,02 pendant cinq jours.

31-10-34	37°	72	Atebrine : 0,10 Plasmochine : 0,01 pendant cinq jours.
8-11-34	37°	67	Cacodylate : 0,20 pendant dix jours.
14-11-34	37°	57	Atebrine : 0,30 Plasmochine : 0,02 pendant cinq jours.

Le malade quitte l'hôpital le 17 novembre 1934 cliniquement guéri. L'état général est excellent. La rate n'est plus perceptible. Le foie de volume normal.

D'autre part :

Urée sanguine : 0,35.
Bilirubine : 20 milligr.
Cholestérine : 1,56.
Sang : pas d'hématozoaire.
G. R. : 3.600.000.
G. B. : 9.000.
Polys : 64.
Monos. : 9.
Lymphos : 27.

Pendant plus d'un an le malade est suivi à l'Institut Pasteur. On ne note aucune rechute de son paludisme. Le malade est du reste traité par de petites cures répétées de quinine à la dose de 1 gr. per os.

On note les indices suivants :

26-11-34 : 50
4-12-34 : 26
22-12-34 : 32
16- 2-35 : 31
8- 2-35 : 42
12- 3-35 : 45
8- 4-35 : 25
18- 5-35 : 23
4- 6-35 : 10
24- 7-35 : 23
7- 8-35 : 10
27- 9-35 : 12

24- 9-35 : 14

12-10-35 : 44

29-10-35 : 34

20-11-35 : 34

En résumé : Primo-infection à *Plasmodium falciparum*. Atténuation de l'indice sous l'influence d'un traitement mixte : quinine + produits synthétiques. La séroflocculation ne devient négative que près d'un mois après la disparition des accidents cliniques. Pas de rechutes chez ce malade suivi plus d'un an et du reste soumis à un traitement quinique prolongé. Cependant la courbe sérologique s'élève à deux reprises, printemps et période estivo-autumnnale. Le processus infectieux est-il donc complètement éteint et n'a-t-on pas à redouter des rechutes ? De quelles perturbations humorales rend compte l'élévation saisonnière de l'indice, sans qu'apparaissent d'accidents cliniques ?

OBSERVATION XII.

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

C. G., Italien, âgé de 28 ans, est hospitalisé le 12 septembre 1935 pour accès palustres.

Rien à signaler dans les antécédents.

Le paludisme d'invasion paraît se situer vers le 10 août. A cet date, alors que le malade séjournait à Baraki, période de fièvre continue avec atteinte de l'état général pendant une huitaine de jours. Aucun traitement.

Accès thermique à 40° le 11 septembre. Ces accès se répètent les 13, 15, 17, 19 septembre. La rate dépasse de deux travers de doigt le rebord costal. L'examen du sang révèle la présence de *Plasmodium falciparum*.

Dates	Température	Séro- floculation	Traitement
19- 9-35	40°	40	Quinine 1 gr. 50 intra- muscul. pendant cinq j.
24- 9-35	38°	57	Atebrine 0 gr. 30 pen- dant cinq jours.
1-10-35	37°	75	Cacodylate 0,20 par j.
10-10-35		71	
22-10-35		50	Atebrine 0,30 par jour pendant cinq jours.
29-10-35		58	Atebrine 0,10 pendant cinq jours.
5-11-35		53	
19-11-35		41	Cacodylate 0,20 pendant huit jours.
4-12-35		38	
13- 1-36		36	

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium falciparum*. L'indice sérologique est positif après la période d'accès. Puis atténuation de la séroflocculation à la mélanine sous l'influence du traitement mixte (quinine + produits synthétiques). Pas de rechute pendant le temps où le malade fut observé.

OBSERVATION XIII

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

C. D., indigène de 25 ans est hospitalisé le 22 octobre 1934 pour température durant depuis une quinzaine de jours. Au début, la température était continue, actuellement elle se manifeste sous la forme d'accès quotidiens.

Il paraît s'agir d'une primo infection. Né à Sidi-Aïch et bien qu'ayant fait de nombreux séjours dans plusieurs villes du bled, cet indigène dans les antécédents duquel il n'y a rien à signaler, n'a jamais présenté auparavant d'accès palustres.

Depuis un an il habite à Alger. Mais deux mois avant l'hospitalisation il travailla dans la région de Blida, Oued-el-Alleug ; c'est quinze jours après son retour à Alger que se déclarèrent les symptômes nécessitant l'hospitalisation.

L'examen du malade ne révèle aucun symptôme autre qu'une splénomégalie. La rate dépasse de trois travers de doigt le rebord costal. Pas d'hépatomégalie.

Le 22, accès à 40°, le 23 accès à 40°8/10, le 25 accès à 39°6. Les maxima thermiques, sous formes d'accès, sont de 39° le 27, 38°5 le 28, 38° le 29, puis la température devient normale. Du 22 au 28 octobre on constate dans le sang la présence de schizontes, du 1^{er} au 4 de gamètes. Puis la recherche de l'hématozoaire est négative. Il y a cependant un accès à 38°8 les 10 et 11 novembre 1934, un accès à 38°5 le 8 décembre.

tes	Température maxima	Sang	Séro-floculation	Formule sanguine	Chimie sanguine	Traitement
0.34	39° 2	Schizontes				
0.34	39° 8	Schizontes			Urée 0.29 Cholest. 0.63 Biliru 6 mil. 6	Quinine 1 gr. 50 intra-musc. 5 jours puis cacodylate 0.20 par jour.
1.34	37° 2	Gamètes	168	G.R. 4.110.000 G.B. 11.000 Poly. 40 Mono. 8 Lympho. 52	Réserve alcaline : 52,6	Quinine 1 gr. 50 intra musc. 5 jours.
1.34	38° 5	0	114			Atebrine 0.10 Plasmochine 0.01 5 jours.
1.34	37° 2	0	110	Poly. 64 Mono. 6 Lympho. 30	Urée 0.37 Choles. 1 g. 50	Atebrine 0.30 Plasmochine 0 02 5 jours.
1.34	37°	0	72	G.R. 4.040.000 G.B. 5.000 Poly. 56 Mono. 9 Lympho. 35	Bili. 3 mil. 32	Cacodylate 0.20 par jour.

Dates	Température maxima	Sang	Séro-floculation	Formule sanguine	Chimie sanguine	Traitement
2.12.34	37° 2	0	53	G.R. 4.500.000 G.B. 14.000 Poly. 75 Mono 10 Lympho. 15		Cacodylate 0. par jour.
8.12.34	37°	0	31		Urée 0.37	Atebrine : 0. Plasmochine 0. 5 jours.
14.12.34	37° 4	0	47	G.R. 4.000.000 G.B. 5.000 Poly. 68 Mono. 11 Lympho. 21	Cholest. 1.50 Bilirub. 3.32	Cacodylate 0. par jour.

A la sortie, malade cliniquement guéri.

Bon état général. La rate n'est ni palpable ni percevable.

En résumé : Paludisme à *Plasmodium falciparum*. Primo-infection probable. Amélioration clinique, sérologique hématologique sous l'influence du traitement mixte (quinine + produits synthétiques).

OBSERVATION XIV

Salle Pasteur, Service de M. le Docteur DERRIEU.

K. M., indigène, est hospitalisé le 17 octobre 1935 pour accès fébriles irréguliers, le plus souvent nocturnes.

Le paludisme aurait été contracté dans la région de Bouïra-Bordj-Ménaïel, l'année même de l'hospitalisation. Le malade a pris de la quinine (1 gr. per os pendant quatre jours) d'une manière irrégulière.

Pas d'antécédent particulier à signaler.

A l'entrée : asthénie générale.

Anémie marquée.

Splénomégalie (rate palpable à l'inspiration).

Foie normal.

On note température stationnaire aux environs de 38° du 17 au 22 ; accès à 40° le 22 octobre bien que cinq injections de quinine à la dose quotidienne de 1 gr. 50 aient été pratiquées du 18 au 22.

Le 23 octobre, température à 38° — puis la courbe thermique est normale. Présence dans le sang de schizontes de *præcox*. Le 29 octobre gamètes. Puis recherche de l'hématozoaire négative.

Par ailleurs :

Dates	Sérofloculation	Traitement
22-10-35	77	Atebrine 0,30 par jour pendant cinq jours.
18-10-35		Quinine 1 gr. 50 intra-musc. pendant sept jours.
29-10-35	73	Cacodylate 0,20 par jour pendant cinq jours.
4-11-35	49	Quinine 1 gr. per os pendant sept jours.
14-11-35	38	
19-11-35	44	
27-11-35	48	Plasmochine 0 gr. 05 centig. par jour pendant cinq jours.
4-12-35	25	
9-12-35	19	

En résumé : Paludisme à *Plasmodium præcox*. Amélioration clinique ; atténuation de l'indice sérologique sous l'influence d'un traitement mixte (quinine + produits synthétiques).

La plasmochine à la dose de 0 gr 05 centigrammes par jour n'est pas tolérée.

OBSERVATION XV

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

S. Salah, journalier, âgé de 47 ans, est hospitalisé le 3 octobre 1934 pour accès thermiques de type palustre, quotidiens depuis une vingtaine de jours.

Le paludisme chez cet indigène originaire de Constantine aurait été contracté à l'âge de 12 ans. Depuis, jusqu'en 1918, rechute du paludisme tous les ans vers la fin de l'été. En 1918 quitte l'Algérie pour la France où il séjourne de 1918 à 1931. Pendant toute cette période, pas d'accès.

Depuis son retour en Algérie, il a présenté à nouveau des accès de paludisme qui ont été traités en particulier lors d'un précédent séjour hospitalier.

A signaler encore :

Pleurésie séro-fibrineuse en 1924, pour laquelle le malade fut hospitalisé en France pendant près d'un an.

Du reste à l'entrée les symptômes sont les suivants du point de vue pulmonaire :

Au sommet droit : vibrations vocales exagérées, respiration diminuée.

Expectoration abondante. Crachats muco-purulents. Bacilloscopie positive.

Par ailleurs : splénomégalie légère, rate dépassant de un travers de doigt le rebord costal.

Pas d'hépatomégalie.

L'état général est relativement bon. La température oscille à l'entrée aux environs de 38°. Le 8 octobre accès à 39°8, au cours duquel l'examen du sang révèle la présence de *Plasmodium falciparum*. Par la suite température subnormale, avec légers crochets fébriles atteignant 38°5. Hématozoaires dans le sang — les 5-6 octobre — les 11 et 13 octobre — le 15 octobre.

A l'entrée, 3 octobre 1934 :

Urée sanguine : 0,57.

Cholestérine : 1,25.

Bilirubine : 10 milligr.

Réserve alcaline : 62,7.

15 novembre 1934 :

Urée : 0,41.

Cholestérine : 1,50.

Bilirubine : 5 milligr.

Le 6 décembre 1934 :

Urée : 0,33.

Cholestérine : 1,76.

Pour l'évolution des autres symptômes, voir le tableau ci-dessous :

Dates	Séro- flocculation	Vermes resorc.	Formule sanguine	Traitement
11.10.34	105		G.R. 4.300.000 G.B. 19.000 Polys 51 Monos 9 Lymphos 40	Atebrine : 0.40 2 jours puis Atebrine : 0.30 Plasmochine 0.02 pendant 5 jrs.
17.10.34	104			Atebrine : 0.10 5 jours. Plasmochine 0.01 5 jours.
24.10.34	74			
31.10.34	75			
7.11.34	54		G.R. 4.400.000 G.B. 8.000 Polys 69 Monos 8 Lymphos 23	Atebrine : 0.30 Plasmochine 0.02 pendant 5 jrs.
15.11.34	53			Atebrine : 0.10 5 jours. Plasmochine 0.02 5 jours.
22.11.34	67		G.R. 4.000.000 G.B. 16.000 Polys 75 Monos 6 Lymphos 19	Cacodylate 0.20 par jour.

Dates	Séro- flocculation	Vernos resorc.	Formule sanguine	Traitement
29.11.34	67		G.R. 3.450.000 G.B. 13.000 Polys 73 Monos 11 Lymphos 16	Cacodylate.
5.12.34	60			Quinine 1.50 intra-musc. 5 jours.
12.12.34	43			Cacodylate 0.20 par jour.
19.12.34	42		G.R. 3.200.000 G.B. 10.000 Polys 71 Monos 10 Lymphos 19	Quinine : 2 gr. per os - 2 jours
26.12.34	44			
3.1.35	32			
10.1.35	60			
16.1.35	50		G.R. 4.040.000 G.B. 6.000 Polys 56 Monos 10 Lymphos 34	
23.1.35	47			Crisalbine : 0.05
30.1.35	61	52		Crisalbine . 0.10
6.2.35	59	47		Crisalbine : 0 15
12.2.35	65			Crisalbine : 0.20
22.2.35	69	19		Biocholine : 1 inj. par jour.
28.2.35		16		
5.3.35		11		

A la sortie l'état général s'est très amélioré.

La rate n'est plus palpable ni percutable depuis le début de décembre 1934. L'évolution de l'affection est apyrétique.

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium falciparum* et tuberculose pulmonaire à forme fibreuse chez un indigène de 47 ans. Nette amélioration de l'indice sérologique sous l'influence d'un traitement anti-palustre. La courbe sérologique et la réaction de Vernes résorcine sont indépendantes l'une de l'autre.

OBSERVATION XVI

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

SAADI Ahmed, indigène, âgé de 26 ans, est hospitalisé le 20 octobre 1934 pour accès palustres.

Originaire de Bishra où il vécut jusqu'à l'âge de 24 ans, il habita ensuite Bône. N'est à Alger que depuis deux mois.

Il y a quatre ans présenta pendant deux mois des accès typiques de paludisme se produisant tous les deux jours. A cette époque le malade ne subit aucun traitement.

Deux mois avant son entrée Salle Pasteur, fut hospitalisé à Bône pour accès intenses quotidiens. Il reçut alors quatre injections de quinine et sortit en apparence guéri. Mais deux mois après les accès réapparaissent.

A l'entrée : mauvais état général.

Asthénie et anémie marquées.

Subictère.

La rate déborde de cinq travers de doigt le rebord costal.

Le foie est légèrement hypertrophié, non douloureux.

Urée : 0,35.

Bilirubine : 5 milligr. : Une unité V. D. B.

Cholestérine : 1 gr. 26.

La température s'élève à 39° et 40° les 20, 21, 22 et 24 octobre sous forme d'accès au cours desquels on met en évidence le *Plasmodium præcox*. Elle cède le troisième jour du traitement. Par la suite, température à peu près normale s'élevant parfois à 38° par petits febricules.

Le 8 novembre, la rate déborde d'un travers de doigt le rebord costal.

Le foie est à peine hypertrophié.

Le 1^{er} décembre, la rate n'est ni palpable ni percutable.

Par ailleurs :

Dates	Séro- flocculation	Formule sanguine	Traitement
24.10.34	85	G.R. 3.630.000 G.B. 9.000 Polys 52 Monos 11 Lymphos 37	Atebrine : 0.30 Plasmochine : 0.02 pendant 5 jrs puis Atebrine : 0.10 pendant 5 jours. Plasmochine : 0.01 pendant 5 jours.
31.10.34	63		Cacodylate . 0.20 pendant 8 jours.
14.10.35	64		Atebrine : 0.30 pendant 5 jours. Plasmochine : 0.02 pendant 5 jours.
20.11.35	59	G.R. 4.550.000 G.B. 6.000 Polys 48 Monos 9 Lymphos 43	Cacodylate : 0.20 par jour.
27.11.35	59		id.
7.12.35	50	G.R. 4.800.000 G.B. 11.000 Polys 56 Monos 10 Lymphos 34	Atebrine : 0.40 pendant 7 jours.

Dates	Séro- flocculation	Formule sanguine	Traitement
12.12.35	46		Plasmochine : 0.03 pendant 3 jours.
21.12.35	47	G.R. 4.800.000 G.B. 10.000 Polys 61 Monos 9 Lymphos 30	
28.12.35	48		Cacodylate : 0.20 par jour.
10.1.36	60	G.R. 5.800.000 G.B. 10.000 Polys 60 Monos 8 Lymphos 32	Quinine : 1 gr. 50 intra-musculaire pendant 5 jours.
17.1.36	59		

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium præcox*. Sous l'influence d'un traitement par les produits synthétiques, disparition immédiate des accidents cliniques. Atténuation de l'indice sérologique qui persiste cependant douteux (la quinine est ultérieurement sans influence sur cet indice).

Amélioration nette de l'anémie et de l'équilibre leucocytaire.

OBSERVATION XVII

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

AHMED Ben Ali, âgé de 45 ans, est hospitalisé le 25 septembre 1934 pour accès fébriles quotidiens depuis un mois. Ce malade n'aurait jamais eu de paludisme auparavant bien qu'ayant séjourné dans divers villages de l'Intérieur. N'a reçu aucun traitement.

A l'entrée : assez bon état général.

Rate dépassant de un travers de doigt le rebord costal.

Foie très hypertrophié, légèrement douloureux.

Cœur : rien à signaler.

Tension artérielle : 11×8 au Waquez.

Accès les 26, 27, 29, 30 septembre (température à 39°) au cours desquels on met en évidence le *Plasmodium falciparum*. Le traitement quinqué a été entrepris le 27 septembre. Par la suite, température normale, rares fébricules à 38° , le dernier se situant le 22 octobre.

Urée : 0,39.

Bilirubine : 6 milligr. 6.

Cholestérine : 0,97.

Le 2 novembre 1934 — la rate n'est plus palpable. Le foie est de volume normal.

Dates	Sé- flocculation	Formule sanguine	Traitement
2.10.34	53	G.R. 4.400.000 G.B. 9.000 Polys 52 Monos 11 Lymphos 37	Quinine : 1 gr. 50 intra - musculaire pendant 5 jours. (du 27.9 au 1.10 5 injections de 1.50 ont déjà été pra- tiquées).
4.10.34	59		Cacodylate : 0.20 par jour.
17.10.34	75		Atebrine : 0.30 pendant 5 jours. Plasmochine : 0.02 pendant 5 jours.
26.10.34	29		Atebrine : 0.10 pendant 5 jours. Plasmochine : 0.01 pendant 5 jours.
2.11.34	49		
9.11.34	23	G.R. 5.400.000 G.B. 9.000 Polys 60 Monos 9 Lymphos 31	Cacodylate : 0.20 par jour.
14.11.34	40		

En résumé : Paludisme à *Plasmodium falciparum*. Amélioration clinique sous l'influence d'un traitement quinine poursuivi par produits synthétiques. L'indice douteux à la fin des accès n'est positif qu'une quinzaine de jours après la disparition de ceux-ci puis s'atténue et devient négatif. L'équilibre leucocytaire tend vers la normale.

OBSERVATION XVIII

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur Derrieu

Guéri. Hadj, indigène, de 28 ans est hospitalisé le 31 octobre 1934, pour température sous forme d'accès quotidiens depuis une vingtaine de jours, s'accompagnant d'un très mauvais état général.

Originaire de Sétif où il habitait, ne séjourne à Alger que depuis un mois. Il n'y a rien d'autre à signaler dans les antécédents que des accès palustres une dizaine d'années auparavant.

A l'entrée : asthénie générale, anémie marquée.

Le foie légèrement douloureux, régulier et lisse dépasse d'un travers de doigt le rebord costal.

La tension artérielle est à 12×6 au Waquez. Les bruits du cœur sont assourdis.

L'examen du sang met en évidence le plasmodium falciparum.

Sous l'influence du traitement on note :

Le 13 novembre 1934 : Rate palpable à l'inspiration.

Le 17 novembre 1934 : La rate n'est plus palpable, seulement percutable.

Le 6 décembre, le malade quitte l'hôpital en bonne santé.

Par ailleurs :

Dates	Température maxima	Séro-floculation	Formule sanguine	Chimie sanguine	Traitement
31.10.34	39° 8		G.R. 2.500.000 G.B. 4.000 Polys 41 Monos 5 Lymphos 51	Urée : 0.40 Bilir. 7 mil. = 1 2 U.V. D.B. Cholestérine : 0.63.	
1.11.34	39° 4				Plasmochine 0.02
2.11.34	39° 4	44			Plasmochine 0 02
3.11.34	39° 6				Atébrine : 0.30 pendant 5 jrs. Plasmochine 0.02 pendant 5 jrs.
4.11.34	38° 2				
5.11.34	37°				
8.11.34		57			Atébrine : 0.10 pendant 5 jrs. Plasmochine 0.01 pendant 5 jrs.
15.11.34		54	G.R. 3.200.000 G.B. 4.000 Polys 55 Monos 9 Lymphos 36		Cacodylate : 0.20 par jour.
20.11.34		76		Urée : 0.39. Bilirub. 8 mg. Choles. : 0.90	Cacodylate : 0.20 par jour.
27.11.34		60	G.R. 3.200.000 G.B. 8.000 Polys 68 Monos 8 Lymphos 24		Quinine : 1.50 intra-muscul. pendant 5 jrs.
5.12.34		55	G.R. 4.800.000 G.B. 7.000 Polys 71 Monos 10 Lymphos 19		Cacodylate : 0.20 pendant 3 jrs.

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium falciparum*. La séroflocculation douteuse pendant et après les accès (accès quotidiens pendant une vingtaine de jours) n'est franchement positive qu'une fois, quinze jours après la terminaison des accès, puis redevient rapidement douteuse.

Sous l'influence d'un traitement d'attaque par produits synthétiques, continué par traitement mixte, amélioration clinique rapide (à noter l'inefficacité sur les accès de la plasmochine employée seule).

Amélioration nette et progressive de l'anémie et de l'équilibre leucocytaire.

OBSERVATION XIX

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

BEL... Sahraoui, est hospitalisé le 27 octobre 1934 pour accès fébriles se produisant tous les dix jours environ, depuis un mois.

A déjà présenté dix ans auparavant des accès de même type, ayant succédé à une période de fièvre continue d'une durée de huit jours environ.

Habite Chebli depuis une dizaine d'années. Séjours antérieurs : Tablat et Aïn-Boucif.

Examen :

Mauvais état général.

Anémie et asthénie marquées.

Splénomégalie légère (rate palpable à l'inspiration).

Pas d'hépatomégalie.

On note :

Le 30 octobre 1934 : Accès thermique à 39°4 au cours duquel on met en évidence *Plasmodium falciparum* — retrouvé jusqu'au 3 novembre 1934.

Le 14 novembre : Accès à 38°4 malgré traitement entrepris.

Sort amélioré le 24 novembre.

Dates	Séro- floculation	Formule sanguine	Chimie sanguine	Traitement
31.10 34	40	G.R. 2.800.000 G.B. 7.000 Polys 60 Monos 8 Lymphos 32	Urée : 0.47 Bilirubine : 10 milligs. = 2 U.V.D.B. Choles. : 0.75	Atébrine : 0.30 Plasmochine 0.02 pendant 5 jrs puis : Atébrine : 0.10 Plasmochine 0.01 pendant 5 jrs.
7.11.34	61			Cacodylate : 0.10 par jour.
14.11.34	39 (Accès)	G.R. 4.000.000 G.B. 13.000 Polys 54 Monos 10 Lymphos 36		id.
21.11 34	61	G.R. 4.780.000 G.B. 5.500 Polys 64 Monos 10 Lymphos 26	Urée : 0.37 Bilirubine : 5 milligs. = 1 U.V.D.B. Choles. : 1.50	id.

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium falciparum*. La séroflocculation est négative en période d'accès, douteuse en dehors des accès.

Le traitement n'a pas été poursuivi assez longtemps pour permettre de juger de son efficacité.

Néanmoins amélioration de la bilirubinémie, de la cholesterinémie, de l'anémie et de la formule leucocytaire.

c) **Observations de Paludisme à *Plasmodium malariae***

OBSERVATION XX

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

M. L. est hospitalisé le 5 novembre 1934 pour accès palustres typiques se succédant tous les trois jours.

Né à Douéra, il habite maintenant Courbet.

Dans les antécédents rien à signaler. Le W. est négatif.

A l'entrée : bon état général.

Rate dépassant de trois travers de doigt le rebord costal.

Foie légèrement hypertrophié.

Le 8 novembre : Accès thermique à 40° au cours duquel on met en évidence *Plasmodium malariae*, retrouvé à l'examen du sang trois jours après, bien qu'il n'y ait plus de température. Pas d'autre accès pendant la durée de l'hospitalisation.

Urée : 0,39.

Bilirubine : 10 milligr. = deux unités V. D. B.

Cholestérine : 1 gr. 40.

Le 1^{er} décembre, la rate n'est plus palpable.

Urée : 0,50.

Bilirubine : 6 milligr. = 1,33 unités V. D. B.

Cholestérine : 2 gr.

Dates	Sere- floculation	Formule sanguine	Traitement
7.11.34	73	G.R. 4.000.000 G.B. 9.000 Polys 49 Monos 10 Lymphos 41	Atébrine : 0.30 Plasmochine : 0.02 pendant 5 jours.
15 11 34	71	G.R. 4.430.000 G.B. 11.000 Polys 56 Monos 7 Lymphos 35	Atébrine : 0.10 Plasmochine : 0.01 pendant 5 jours.
20.11.34	67		Cacodylate : 0.20 par jour.
5.12.34	61	G.R. 4.700.000 G.B. 10.000 Polys 45 Monos 12 Lymphos 43	Atébrine : 0.40 pendant 7 jours.
12.12.34	52	G.R. 4.600.000 G.B. 11.000 Polys 61 Monos 11 Lymphos 28	
20.12.34	25		Plasmochine : 0.03 pendant 4 jours.
26.12.34	59		Cacodylate : 0.20 par jour.
3. 1 .36	63		Cacodylate : 0 20 par jour.
16. 1 .36	65	G.R. 4.450.000 G.B. 11.000 Polys 58 Monos 12 Lymphos 30	Quinine 1g. 50 intra- muscul. pend. 5 jours.
23 1 .36	69		
1. 2 .36	61		

En résumé : Paludisme à *Plasmodium malariae*. Amélioration clinique immédiate, sous l'influence d'un traitement par les produits synthétiques. La séroflocculation un moment négative, redevient légèrement positive sans qu'apparaisse d'accident clinique. Amélioration légère de l'équilibre leucocytaire, caractérisé surtout par une mononucléose à l'entrée du malade à l'hôpital.

OBSERVATION XXI

Salle Soulié. Service de M. le Professeur LEBON.

LA... Ben Hadj, indigène de 35 ans, originaire du Tafilalet est hospitalisé Salle Soulié, du 13 février au 18 mai 1936.

Depuis sept mois, il présenterait des accès de type palustre se reproduisant tous les trois jours.

C'est en effet ce que l'on constate dès les premiers jours de l'hospitalisation, et l'examen hématologique permet alors de déceler de nombreuses formes de *Plasmodium malariae*.

On laissa évoluer les accès du 13 février au 9 mars, en vue de conserver une souche pour malariathérapie. Durant toute cette période, accès intenses, typiques se répétant tous les trois jours. L'état général est bon, l'urée sanguine à 0 gr. 25. Le Wassermann + + + + à l'entrée est contrôlé quelques jours après en raison de l'absence de tout antécédent syphilitique. Il est alors devenu négatif. La positivité de la réaction de Wassermann au cours du paludisme a du reste été signalée par de nombreux auteurs.

Par ailleurs le taux des protéines sanguines est normal:

Protéines totales : 74,5.

Sérum albumine : 44.

Globulines : 30,5.

Cholestérol : 0 gr. 80.

Bilirubine : 25 milligrammes, soit cinq unités V. D. B.

G. R. : 3.200.000.

G. B. : 5.000.

Polys : 61.

Monos : 35.

Lymphos : 4.

La séroflocculation pratiquée tous les 8 jours donne les chiffres suivants :

155 — 151 — 186

Du 10 au 16 février, on pratique six injections de quinine à la dose quotidienne de 1 gr. 50.

Néanmoins les accès conservent leur rythme et on note le 22 février, soit six jours après la fin du traitement, un accès à 39° auquel succède une période d'apyrexie de vingt-deux jours.

Séroflocculation :

G. R. : 3.400.000.

G. B. : 6.900.

189.

Polys : 69.

176.

Monos : 28.

161.

Lymphos : 3.

Le 14 mars, réapparition des accès à type quarte avec présence dans le sang de *Plasmodium malariae*. Ces accès se répètent les 17, 20, 23 mars, puis la température est normale et le malade ne présente plus d'accès jusqu'à sa sortie de l'hôpital le 18 mai.

Par ailleurs, la rate qui dépassait de trois travers de doigt le rebord costal à l'entrée, a légèrement diminué de volume mais est toujours palpable.

L'état général s'est considérablement amélioré, le poids est passé de 54 à 61 kgs.

En résumé : Paludisme de rechute à *Plasmodium malariae*. Indice sérologique très élevé, persistant, non influencé par le traitement. Lors de l'hospitalisation on assiste du reste à une reprise des accidents cliniques. L'indice toujours élevé témoigne de la persistance des troubles humoraux et peut sans doute faire prévoir de nouvelles rechutes.

**II.- Observations de malade présentant
des splénomégalias cliniquement
d'étiologie palustre pure,
mais au cours desquelles
l'hématozoaire n'a pas été décelé
dans le sang.**

OBSERVATION XXII

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU

KE... Omar, indigène de 33 ans est hospitalisé le 31 octobre 1934 pour crises douloureuses s'accompagnant de ballonnement abdominal post prandial et splénomégalie.

Antécédents : Né à Sidi-Moussa où il vit jusqu'à l'âge de vingt ans.

Depuis cette date habite Maison-Carrée.

Aurait présenté de la fièvre plus ou moins caractérisée tous les étés. En particulier il y a deux ans, fièvre avec accès tous les deux jours durant un mois.

Rechute cet été au mois d'Août.

Examen :

Anémie.

Splénomégalie : rate dépassant de cinq travers de doigt le rebord costal.

Gros foie mou dépassant de deux travers de doigt le rebord costal.

Recherche de l'hématozoaire dans le sang : négative.

Ponction de rate : ni hématozoaire ni corps de Leischmann.

B. W. : 0.

Urée : 0,25.

Bilirubine : 6 millig. 66 = 1,16 unité Van der Bergh.

Cholestérine : 1 gr. 35.

Formol gélification positive.

L'évolution de l'affection est apyrétique. Rares fébricules atteignant 38°.

Le 17 novembre : Rate, quatre travers de doigt ; foie, deux travers de doigt.

Le 22 novembre : Quitte l'hôpital en bonne santé apparente.

Le 5 décembre 1934 : Rate, deux travers de doigt, bon état général.

Le 12 décembre 1934 : Rate palpable.

Le 26 décembre 1934 : La rate n'est plus palpable.

Dates	Serofluo- tion palustre	Protéines sanguines	Formule sanguine	Traitement
2.11.34	231			
14.11.34	199		G.R. 2.600.000 G.B. 8.000 Polys 49 Monos 10 Lymphos 41	Atébrine 0gr.30 pendant 5 jrs.
20.11.34	237	Protéines to- tales : 99 Serum albu- mines : 42 Globulines 57	G.R. 3.000.000 G.B. 6.000 Polys 52 Monos 11 Lymphos 57	
27.11.34	207		Polys 49 Monos 7 Lymphos 44	Quinine 1 gr. per os pendant 5 jours.
4.12.34	172		Polys 63 Monos 14 Lymphos 23	
11.12.34	135		G.R. 5.000.000 G.B. 5.300 Polys 58 Monos 13 Lymphos 29	Quinine 1 gr. per os pendant 5 jours.
18.12.34	139		Polys 61 Monos 18 Lymphos 26	
26.12.34	131			
10.1.35	107	Protéines to- tales : 80.50 Serum albu- mines : 46 Globulines : 34.50		Quinine 1 gr per os pendant 5 jours.
17.1.35	103		Polys 62 Monos 12 Lymphos 26	Quinine 1 gr. per os pendant 5 jours.
24.1.35	111			Quinine 1 gr. per os pendant 5 jours.
13.2.35	113		Polys 70 Monos 9 Lymphos 21	

Dates	Séroflocculation palustre	Protéomes sanguines	Formule sanguine	Traitement
26.2.33	108	Protéines totales : 81 Serum albumine : 46.50 Globulines : 34.50		Quinine 1 gr. per os pendant 5 jours.
12.3.35	100			
8.4.35	93			
3.1.36	85			

En résumé : Splénomégalie d'origine palustre vraisemblablement pure. Amélioration de l'indice sérologique sous l'influence d'un traitement prolongé et mixte (produits synthétiques et quinine). En même temps amélioration du syndrome humoral et sanguin de paludisme de réinfection (inversion du rapport S/G sans hypoprotéïnémie) — formule sanguine d'anémie et mononucléose).

OBSERVATION XXIII

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

DA... Larbi, indigène, âgé de 17 ans, est hospitalisé le 15 février 1935 pour splénomégalie.

La rate dépasse de quatre à cinq travers de doigts le rebord costal ; elle est mobile, dure, non douloureuse.

Pas d'hépatomégalie.

On note aussi une polyadénopathie (ganglions inguinaux sus-épitrochléens).

L'appareil respiratoire présente les symptômes suivants :

Base gauche mate avec abolition des vibrations vocales ; diminution du murmure vésiculaire — crépitants à la fin de l'inspiration.

Submatité de la base droite.

En somme signes de cortico-pleurite n'éveillant pas l'idée de bacillose. Du reste expectoration très légère. B. K.: O.

Essentiellement donc chez ce malade *splénomégalie d'origine palustre*. En effet dans les antécédents, nombreux accès thermiques, irréguliers, depuis longtemps, chez cet indigène originaire de Barika, où il habite encore.

Voici quelle fut l'évolution des différents symptômes pendant la durée de l'hospitalisation : Evolution apyrétique. Rate considérablement diminuée de volume sous l'influence du traitement.

Dates	Séro- flocculation	Formule Numer.	Traitement
22.2.35	171	G.R. 4.500.000 G.B. 6.000 Polys 60 Monos 9 Lymphos 31	Chlorure de Ca Anthema
26.2.35	154		
5.3.35	121		
12.3.35	157		
19.3.35	149		
29.3.35	154	G.R. 3.800.000 G.B. 11.000 Polys 42 Monos 2 Lymphos 46	
4.4.35	159		
15.4.35	143		
23.4.35	121		Quinine 0.50 per os Liposplénine.
1.5.35	116	G.R. 4.100.000 G.B. 5.500 Polys 58 Monos 10 Lymphos 31 Transit. 1	

Dates	Séro- flocculation	Formule Numér.	Traitement
7.5.35	104		
14.5.35	95		
21.5.35	87		
28.5.35	102		
11.6.35	86	G.R. 3.220 000 G.B. 3.000 Polys 52 Monos 11 Lymphos 37	
19.6.35	85		

En résumé : Splénomégalie d'origine palustre. Grande amélioration clinique et sérologique surtout sous l'influence d'un traitement associant de petites doses de quinine à des extraits spléniques. Pas d'amélioration de la formule leucocytaire ou de la numération globulaire.

OBSERVATION XXIV

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

Ko... Mohamed, 40 ans, est hospitalisé pour température intermittente depuis de nombreuses années, avec recrudescence des épisodes thermiques les quelques jours précédant l'hospitalisation. Asthénie générale. Splénomégalie datant de quatorze ans.

A l'entrée : température irrégulière par clochers atteignant 38°5 ou 38°. De même pendant la durée de l'hospitalisation du 12 novembre 1934 au 4 février 1935. Régularisation de la courbe thermique sous l'influence de la quinine. Le 12, 14, 16 janvier température par clochers à rythme tierce puis température aux environs de 37°.

Splénomégalie : rate dépassant de quatre travers de doigt à l'entrée, dépassant encore de un à deux travers de doigt le rebord costal à la sortie.

Hépatomégalie : foie dépassant de un travers de doigt le rebord costal.

L'hématozoaire n'a pu être décelé dans le sang durant toute l'hospitalisation.

Ponction de rate : ni hématozoaire, ni corps de Leishmann, ni pigment.

Formolgelification fortement positive.

Urée : 0,34 ; Cholestérine : 1,35 ; Bilirubine : 6,66 = 1,32 U. V. D. B.

Par ailleurs, pour l'évolution de l'indice de la formule sanguine, tableau ci-dessous :

Dates	Séro- flocculation palustre	Alb. Tot.	Glob.	Sér.	Sang	Traitement
14.11.34	262					
21.11.34	274	77	52	25		Atébrine 0 gr. 30 Plasmochine 0.02 5 jours.
5.12.34	266					Cacodylate 0.20 6 jours.
12.12.34	225				G.R. 3.600.000 G.B. 6.000 Polys 49 Lymphos 51 Monos. 0	Quinine 1g. 50 I. M. 8 jours.
19.12.34	202					
26.12.34	200	87	53	34		Cacodylate 0.20 5 jours.
10.1.35	209				G.R. 4.000.000 G.B. 4.500 Polys 53 Monos 9 Lymphos 38	Quinine 1.50 I. M. 5 jours.
17.1.35	184					
23.1.35	195					Opothérapie splénique
30.1.35	179				G.R. 5.500.000 G.B. 5.000 Polys 64 Monos 10 Lymphos 26	

En résumé : Splénomégalie d'origine palustre semble-t-il. Amélioration clinique, hématologique, sérologique sous l'influence d'un traitement mixte (quinine et produits synthétiques).

OBSERVATION XXV

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

BEN... Mohamed, journalier, âgé de 32 ans, habitant Aïn-Boucif (sud du département d'Alger), est hospitalisé le 28 octobre 1934 pour accès irréguliers de type palustre se produisant depuis trois mois. N'aurait jamais auparavant eu de fièvre.

Splénomégalie importante qui s'est développée depuis le début des troubles.

Examen :

Mauvais état général, anémie marquée avec subictère, teint terreux.

Splénomégalie importante. Rate dépassant de un travers de doigt une ligne horizontale passant par l'ombilic.

Hépatomégalie assez marquée. Foie déborde de un travers de doigt le rebord costal — non ptosé.

Recherche de l'hématozoaire dans le sang négative à plusieurs reprises.

Rien par ailleurs.

B. W. : 0.

Meinicke : 0.

Urobiline dans les urines : 0.

Urée : 0,32.

Sur la courbe thermique on remarque un accès à 39°4 deux jours après l'hospitalisation ; accès à 38°5 le 23 novembre, par ailleurs la température est normale.

Le 17 novembre, la rate n'atteint pas la ligne horizontale passant par l'ombilic, elle est de consistance plus molle.

Le 25 novembre, le malade quitte l'hôpital ; meilleur état général. Rate dure, débordant encore de quatre travers de doigt le rebord costal. Anémie et subictère encore marqués.

Dates	Séro- flocculation	Formule sanguine	Traitement
5.11.34	216	G.R. 2.900.000 G.B. 7.400 Polys 57 Monos 10 Lymphos 33	Quinine : 1 gr. 50 intra - musculaire pendant 5 jours.
14.11.34	154		Liposplénine : une injection quotid.
20.11.34	135		Quinine : 1 gr par os pendant 8 jours.
27.11.34	169		Quinine : 1 gr 50 intra-musc. pend. 3 jours puis lipos- plénine.
10.12.34	148		Liposplénine.
18.12.34	153	G.R. 2.650.000 G.B. 9.200 Polys 68 Monos 10 Lymphos 28	Liposplénine : injec- tion quotidienne. Au total : 32 inject.

En résumé : Splénomégalie d'origine palustre vrai-semblablement pure. Pas d'autre étiologie décelable. Accès fébriles irréguliers et rares même après traite-ment quinine. Amélioration clinique nette sous l'in-fluence d'un traitement : quinine + extraits spléni-ques. L'amélioration sérologique est moins nette. L'équilibre leucocytaire tend vers la normale. Le mala-de n'a, malheureusement, pas été suivi assez long-temps.

OBSERVATION XXVI

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

MET... Mohamed, journalier, âgé de 39 ans, est hospitalisé en mars 1934 pour splénomégalie douloureuse.

Il s'agit d'un malade anémié, asthénisé, au teint terreux.

L'histoire de la maladie paraît entièrement liée au paludisme. Habitant de Fort-National, il présente depuis dix ans environ, chaque année, des accès de type palustre, survenant tous les deux jours.

Depuis trois à quatre ans s'est développée la splénomégalie, très douloureuse, surtout lorsqu'on mobilise la rate. Enfin ces derniers temps sont apparues des douleurs violentes au niveau des articulations médiotarsiennes et des extrémités, douleurs survenant par crises, sans cause évidente, s'accompagnant de rougeur et d'œdème au niveau des extrémités.

Rien d'autre à signaler dans les antécédents. Le paludisme a été traité en 1930 lors d'une précédente hospitalisation par de nombreuses injections intra-musculaires.

Anémie, teint terreux ; pas de température.

Examen :

Rate très volumineuse, dure, verticale, atteignant l'épine iliaque antéro-supérieure et dépassant légèrement en bas la ligne médiane.

Rate très douloureuse, surtout lorsqu'on la mobilise.

Foie un peu gros, légèrement douloureux.

Rien d'autre par ailleurs. En particulier au niveau des membres inférieurs pas de modifications osseuses. Indice oscillométrique normal.

Sang: W — H : O. Pas d'hématozoaires.

L. C. R. : W : O.

Benjoin : normal.

Albumine : 0.56.

Cytologie : 1 élément.

G. R. 2.110.000.

G. B. 4.000.

Polys. 40.

Monos. 10.

Lymphos. 50.

Le 11 mars : Quinine : 1,50 IM pendant trois jours, puis Stovarsol: 0,25 pendant huit jours.

Le 28 mars : Séroflocculation : 277. Traitement. Quinine IM : 1,50 pendant trois jours, puis cacodylate 0,50, trois jours.

Le 17 avril : HENRY eau distillée, 181. HENRY eau salée, 208. Séroflocculation, 247.

Le 29 mai : HENRY eau distillée, 172. HENRY eau salée, 87. Séroflocculation, 148.

Excellent état général. Syndrome douloureux des extrémités nettement amélioré. La rate a considérablement diminué de volume: pôle inférieur trois doigts de l'E. I. A. S., bord libre à deux doigts de la ligne médiane. Mobilisation très douloureuse.

En résumé : Splénomégalie d'origine palustre pure vraisemblablement. Pas d'autre étiologie décelable. Syndrome humoral et sanguin de paludisme de réinfection. Amélioration clinique et sérologique sous l'influence d'un traitement quinique.

OBSERVATION XXVII

Salle Soulié. Service de M. le Professeur LEBON

ABD... Saïd, indigène de 24 ans, ouvrier agricole, est hospitalisé salle Soulié, le 11 février 1936, pour asthénie générale, splénomégalie et ictère.

Né à Aumale, il a toujours vécu dans l'intérieur et n'habite Maison-Carrée que depuis quelques mois. Dès l'âge de 10 ans, il a présenté des accès de type palustre après, autant qu'on puisse le dire, une période d'infection qui a duré 20 jours et a été marquée par de la céphalée, de la température et un mauvais état général. Depuis il aurait régulièrement tous les ans, vers la fin de l'été, des accès thermiques quotidiens. Il y a quatre ou cinq ans, il a constaté qu'une tumeur se développait au niveau de l'hypocondre gauche.

Par ailleurs depuis quelques années dyspnée d'effort, précordialgies, symptômes qui persistent à l'heure actuelle.

Depuis deux ans, s'est installé un ictère franc, généralisé, évoluant par poussées.

En raison de l'aggravation des symptômes il est hospitalisé.

En dehors de l'histoire décrite, les antécédents du malade n'apprennent rien de particulier ; pas d'antécédents syphilitiques ou rhumatismaux.

Ce qui frappe à l'examen du malade, c'est son teint. Les téguments sont d'une coloration jaune d'or. Les muqueuses, les conjonctives sont ictériques et, anémiées. Cependant, il n'y a aucun symptôme de rétention pigmentaire ou saline, pas de décoloration des matières qui paraissent au contraire très brunes, urines de volume et de coloration normales ne contenant ni albumine, ni sels, ni pigments biliaires, seulement de l'urobiline en excès. Pas de bradycardie, pas de prurit, par ailleurs.

Une rate volumineuse, dure et régulière, non douloureuse, occupe l'hypocondre gauche. Son pôle inférieur atteint une ligne horizontale passant par l'ombilic.

Le foie ne dépasse pas le rebord costal. Il n'y a pas de point douloureux vésiculaire ou hépatique. Le tube digestif est normal ; on ne remarque au niveau de la muqueuse buccale aucune plaque de leucoplasie. Signalons encore l'absence de toute hypertrophie ganglionnaire. (Pas de ganglions inguinaux ou Sus-épitrochléens).

Rien à signaler du point de vue pulmonaire ou nerveux.

Le cœur ne paraît pas augmenté de volume.

On perçoit à la base un souffle systolique et diastolique irradiant vers le sternum et vers les vaisseaux du cou, perçu au foyer mitral, souffle en écharpe, persistant dans la position assise.

Le pouls est régulier, bien frappé, la tension artérielle a $11,5 \times 6$.

L'aorte est perceptible derrière la fourchette sternale animé d'un thrill systolique.

La radiographie ne montre pourtant aucune ectasie aortique ; il n'y a pas de dilatation des cavités cardiaques.

Afin de préciser la nature du syndrome cardiaque et du syndrome ictérique décrits les examens suivants sont pratiqués :

L'urie sanguine est à 0 gr. 48.

Le B. W. est négatif.

Cholestérine : 1 gr. 0.

Bilirubine : 56 milligr. ou 11 unités V.D.B.

Protéines totales : 75 p. 1.000.

Globulines : 19.

Sérum albumines : 56.

Un examen de selles ne décèle aucun parasite, aucun kyste. Digestion normale des aliments.

Un tubage duodéal suivi d'épreuve de Meltzer-Lyon ramène une bile A.B.C. normale. On retire en trois heures, 400 ccs de bile dans laquelle le dosage de la bilirubine et de la cholestérine révèle des chiffres normaux.

Le liquide gastrique obtenu après épreuve à l'histamine est normal quant à sa composition en HCL.

L'examen du sang montre :

En dehors de l'anémie dont on trouvera par ailleurs les caractéristiques ;

Une réaction plastique caractérisée par la présence de réticulocytes au taux de 7 à 8 p. 100.

— Rares globules rouges nucléés,

— Plaquettes : 325.000.

La résistance globulaire est normale pour le sang total.

Pour le sang déplasmatisé, le début de l'hémolyse se fait à 5,5, l'hémolyse maxima à 4,5, soit une courbe écourtée par fragilité globulaire. Toutes les hématies sont plus fragiles sans que le seuil d'hémolyse soit très avancé.

La recherche des auto-agglutinines et des hétéro-agglutinines est négative.

Une ponction de rate pratiquée, le 17 mars 1936, ne permet de déceler ni hémotozoaire, ni pigment.

L'adrénaline détermine une splénocontraction marquée, très nette macroscopiquement 40' après l'injection, la chasse globulaire est la suivante :

Avant adrénaline — G.R. : 2.800.000

15' après — G.R. : 3.000.000

40' après — G.R. : 3.600.000

Durant le séjour à l'hôpital, du 11 février au 2 mai, l'évolution de l'affection fut apyrétique. Les quelques premiers jours température à 37°8 le soir. Ecart de 2/10. autour de 37° par la suite.

Le poids qui, à l'entrée est de 48 kgs, est de 53 k. 500 à la sortie.

L'ictère évolua par poussées correspondant aux phases de déglobulisation.

L'amélioration fut surtout nette après le traitement par l'hépacrine intra-musculaire. L'ictère disparaît; alors le malade se recolora et l'on ne peut l'empêcher de quitter l'hôpital. Cependant la rate n'a pas diminué de volume. Le souffle systolique de la base a diminué d'intensité, mais persiste cependant.

Voici l'évolution des symptômes hématol. et sérolog. sous l'influence du traitement :

Dates	Sero-floculation	Formule sanguine	Traitement
17.2.36	137	G.R. 3.075.000 G.B. 4.800 H.b. 70 % Valeur glob. 1,16 Polys 62 Monos 33 Lymphos 5	Huile camphrée.
22.2.36	126		
6.3.36	178	G.R. 2.800.000 G.B. 5.000 Polys. 62 Monos. 33 Lymphos. 5	
17.3.36	190	G.R. 2.800.000 G.B. 7.200 Polys neutro. 62 Eosinos. 5 Monos. 27 Lymphos. 6 Réticulocytes : 5 % G.R.	

Dates	Séro-floculation	Formule sanguine	Traitement
24.3.36	163		Thymol.
31.3.36	176	G.R. 3.250.000 G.B. 5.200 Polys n. 55 Eosino 1 Monos. 40 Lymphos. 4 1 myéloblaste Hb. 70 % Réticulocytes : 10 % G.R.	Hepacrine. Inj. 1. M. ampoules de 2 ccs. 1 injection par jour, au total : 19 injections.
7 4.36	166		Hepacrine.
28 4.36		G.R. 3.500.000 G.B. 5.200 Polys neutro. 61 Monos. 30 Lymphos. 9 Hb. 80 % Réticulocytes : 2 % G.R.	Cacodylate 0 gr, 10 10 injections.

Cette observation d'ictère hémolytique pose essentiellement un problème étiologique. Il nous semble que seule l'étiologie palustre est à retenir. Sans doute l'hématozoaire n'a pas été décelé dans le sang non plus que dans la ponction de rate mais, l'absence de toute autre étiologie, l'existence d'antécédents palustres indiscutables joints à une séroflocculation positive permettent de retenir ce diagnostic. Nous nous proposons d'entreprendre un traitement quinique lorsque le malade quitta l'hôpital.

A remarquer que malgré une amélioration clinique très nette sous l'influence d'un traitement uniquement symptomatique, l'indice sérologique n'a pas été influencé.

Quant au syndrome cardiaque, il pose le problème de son organocité même. En admettant que sa nature organique soit démontrée, on peut penser, en l'absence de toute autre étiologie, au rôle du paludisme.

En résumé : Ictère hémolytique d'origine palustre probable. Amélioration clinique sous l'influence d'un traitement antianémique, qui n'influence ni la splénomégalie, ni l'indice sérologique.

OBSERVATION XXVIII

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU

Benh... Mali, âgé de 53 ans, est hospitalisé, le 31 novembre 1934, pour splénomégalie douloureuse avec grosse altération de l'état général, anémie et asthénie marquée.

Originaire de Boghari où il a toujours vécu, présente tous les étés d'une façon irrégulière, de la température, ceci depuis quatre ou cinq ans. En particulier l'année précédant l'hospitalisation pendant neuf mois, accès thermiques traités d'une manière irrégulière par quelques comprimés de quinine.

Depuis trois mois, frissons irréguliers mais non suivis de sensation de chaleur.

A l'entrée :

— Anémie à 2.000.000 de G. R.

— Splénomégalie douloureuse dépassant de cinq travers de doigt le rebord costal.

— Foie normal.

— B. W. : 0.

— B. K. : 0

— La température ne dépasse pas 38° par petits fébricules durant l'hospitalisation, du 21 novembre au 27 décembre.

A l'entrée :

Sérofloculation : 253.

Formol géification positive.

Protéines totales : 65 p. 1.000.

Globulines : 31 p. 1.000.

Sérines : 34 p. 1.000.

Urée : 0,31.

Cholestérine : 0,70.

Bilirubine : 20 mgr.

G. R. : 2.000.000.

G. B. : 4.000

Polynucléaires neutrophiles : 34.

Eosinophile : 1.

Monocytes : 9.

Lymphocytes : 56.

Pas d'hématozoaire décelable dans le sang.

Traitement :

Atebrine : 0,30 — Plasmochine : 0,02 pendant cinq jours, puis Atebrine : 0,10 — Plasmochine : 0,01 pendant cinq jours.

Le 14 décembre : Séroflocculation : 218.

Le 26 décembre : Séroflocculation : 231. La rate a légèrement diminué de volume, l'état général est meilleur, la tension artérielle s'est élevée

G. R. : 3.300.000.

G. B. : 4.000.

Polynucléaires neutrophiles : 40.

Monocytes : 12.

Lymphocytes : 12.

Le malade quitte l'hôpital à l'occasion d'une permission.

En résumé : Splénomégalie d'origine palustre probable (pas d'autre étiologie décelable), s'accompagnant d'un syndrome humoral et sanguin de paludisme de réinfection. Séroflocculation fortement positive. Formogelification positive. Anémie. Leucopénie. Lymphocytose. Hypoprotéïnémie sans inversion du rapport S/G. Hypocholestérinémie.

Amélioration clinique sous l'influence d'un traitement par produits synthétiques, mais le malade n'a pu être suivi assez longtemps pour qu'on note une modification sensible du syndrome humoral ou sanguin.

OBSERVATION XXIX

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

D... Mohamed, 53 ans.

Hospitalisé du 23 février au 28 mars 1935 pour :

Enorme splénomégalie, (rate occupant tout l'abdomen) chez un indigène de 40 ans, habitant l'Arba, ne présentant aucun antécédent spécifique (W. H. : 0 — deux enfants en vie — pas de fausse couche chez la femme).

Splénomégalie très ancienne dont il est impossible de faire préciser le début. Aurait présenté de nombreux accès à type palustre mais il a été impossible de déceler l'hématozoaire dans le sang non plus que dans la ponction de rate plusieurs fois pratiquée.

L'état général est relativement bon. Légère anémie.

La rate occupe presque tout l'abdomen. Elle est libre, son bord tranchant nettement perceptible. On la mobilise avec la plus grande facilité. Pas de péricapnité. Cette splénomégalie détermine chez le malade des douleurs abdominales qu'il est difficile de calmer. Cependant pas d'accidents de compression, jamais de vomissements, de constipation.

Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

Le jour de l'hospitalisation, température à 38°5, puis température normale pendant toute la durée de l'hospitalisation.

A l'entrée :

Sérofloculation : 278.

Formol leucogel réaction +++ en 3'.

Protéines totales : 74.

Sérum-albumine : 26.

Globulines : 48.

G. R. : 3.200.000.

G. B. : 11.000.

Polys : 20.

Monocytes : 21.

Lymphocytes : 59.

Le 12 mars : Sérofloculation : 267.

Traitement : Quinine : 1 gr. 50 I-M pendant cinq jours.

Liposplénine en injection sous-cutanée.

Le 19 mars : Séroflocculation : 262.

Le 28 mars le malade quitte l'hôpital, très amélioré ; la rate a nettement diminué de volume.

En résumé : Enorme splénomégalie vraisemblablement d'origine palustre pure. Pas d'autre étiologie décelable. Hépatomégalie modérée. Perturbations humérales importantes : Séroflocculation 278. Formol leucogel réaction + + +. Hypoprotéïnémie totale avec inversion du rapport S/G.

Syndrome sanguin : anémie avec lymphocytose.

L'effet du traitement n'a pu être apprécié en raison de la durée insuffisante du temps d'hospitalisation.

OBSERVATION XXX

Salle Soulié. Service de M. le Professeur LEBON

T... Kherci, indigène, âgé de 31 ans, est hospitalisé du 6 mars au 28 avril 1936 pour splénomégalie.

La rate, dure, lisse, régulière, contractile sous l'influence de l'adrénaline, dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal. Cette splénomégalie s'est développée à la suite d'accès de type palustre se répétant tous les deux jours, depuis de nombreux étés. Cependant la recherche de l'hématozoaire dans le sang comme dans la ponction de rate est négative.

Par ailleurs, rien à signaler. Foie de volume normal. Pas d'antécédent syphilitique (Wassermann : 0). Bon état général.

G. R. : 3.685.000.

G. B. : 7.000.

Polys : 60.

Monos : 35.

Lymphos : 5.

Séroflocculation positive : 124, 113, 108, 120, 112, 118 (chiffres pris à 8 jours d'intervalle), non influencée par

traitement (quinine 1 gr. intra-musculaire pendant dix jours, puis Cacodylate 0 gr. 20 pendant quinze jours).

En résumé : Splénomégalie paraissant d'origine palustre pure. Séroflocculation élevée. Pas de modification de l'indice sérologique sous l'influence du traitement.

III. - Observations de malades présentant des splénomégalias d'étiologie complexe.

OBSERVATION XXXI

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

M... Ali Ben Ahmed, journalier, âgé de 27 ans, est évacué salle Pasteur le 11 janvier 1935, d'un service de chirurgie où il a été hospitalisé le 13 octobre 1934. A l'entrée dans le service de chirurgie, splénomégalie considérable avec anémie.

G.R. : 2.300.000.

G. B. : 4.500.

Polys : 28.

Monos. : 12.

Lymphos. : 38.

Température irrégulière, sous forme d'accès atteignant parfois 39°.

Pas d'hématozoaire décelable dans le sang.

Ce malade qui a séjourné dans plusieurs villages de l'intérieur et aurait eu depuis son jeune âge des accès thermiques irréguliers à type palustre, présente à son entrée les symptômes suivants :

Symptômes généraux : Asthénie générale, teint terreux, subictère, anémie.

Symptômes physiques : Splénomégalie énorme, rate occupant toute la partie gauche de l'abdomen et descendant jusqu'à la fosse iliaque gauche.

Hépatomégalie : foie dépassant de un travers de doigt le rebord costal.

Par ailleurs syndrome pulmonaire. Sommet droit suspect, respirant mal.

Pleurite de la base G.

Mais B. K. : 0.

Syndrome urinaire fait de légère albuminurie (0 gr. 25).

Du point de vue sanguin :

Urée : 0,33. Bilirubine : 21 mmgrs = 4,2 U. V. D. B.

Cholestérine : 0,86. Weinberg : négatif.

Formol gelification positive. Sérofloculation massive.

Ponction de rate : ni Leishmann, ni hématozoaire.

Pendant toute la durée de l'hospitalisation, salle Pasteur, le malade ne présenta pas de température. Voici quelle fut l'évolution des différents symptômes hématologiques et sérologiques :

Dates	Séro- floculation	Veines résorlines	Veines perathynol	Alb. Tot.	Ser.	Glob.	Formule sanguine	Traitement
11.1.35	246							Quinine 1 gr. 50 5 jours.
17.1.35	249			83.5	38	45 5	G.R. 3.600.000 G.B. 8.000 Polys. 50 Monos. 13 Lymphos. 37	Novar 0.15
19.1.35	219						G.R. 3.300.000 G.B. 7.000 Polys. 60 Monos. 11 Lymphos. 29	Novar 0 15 2 fois.
6 2.35	251	87						Novar 0.30.
12.2.35	221		60				G.R. 3.000.000 G.B. 8.000 Polys. 54 Monos. 10 Lymphos. 36	Novar 0 45.
22.2.35	214	68						Novar 0 60.
12.3.35	186			91	52	38	G.R. 4.000.000 G.B. 6.000 Polys n. 40 Monos. 14 Lymphos. 46	Novar 0.75. Novar 0.90.

Dates	Séro- flocculation	Veines résorcine	Veines perathynol	Alb. Tot.	Ser.	Glob.	Formule sanguine	Traitement
29.3.35	181							Novar 0 90.
4.4.35	188							
10.4.35	166							
17.4.35	166							
23.4.35	173	22						Bismuth (Quin- by). 1 injection tous les 2 jours.
1.5.35	171						G.R. 4.500.000 G.B. 5.000 Polys. 60 Monos. 9 Lymphos. 31	
8.5.35	124		24					
14.5.35	130		30					
21.5.35	124							Stomatite arrêt du Quinby.
28.5.35	136							Novar 0.15, 0.30 0 45.
12.6.35	126		18				G.R. 4.400.000 G.B. 4.000 Polys. 40 Monos. 8 Lymphos. 42	

En résumé : Splénomégalie paraissant d'étiologie complexe : paludisme + syphilis. Amélioration clinique sous l'influence d'un traitement surtout antisypilitique. La rate a considérablement diminué de volume à la sortie et dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal.

Amélioration sérologique de la syphilis et du paludisme (Séroflocculation passant de 246 à 126) en même temps que du syndrome humoral (inversion du rapport S/G) et du syndrome sanguin.

OBSERVATION XXXII

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

SADI S..., indigène âgé de 34 ans, est hospitalisé le 13 janvier 1936 pour splénomégalie volumineuse avec atteinte marquée de l'état général.

Antécédents : Originaire de Tizi-Ouzou où il habite toujours, n'avoue aucun antécédent vénérien. Aurait présenté des accès thermiques irréguliers. Pas d'éthylisme.

A l'entrée, malade très amaigri, très anémié, aux conjonctives et téguments subictériques. On ne remarque sur le corps aucune ulcération. Pas d'hypertrophie ganglionnaire. Augmentation considérable de l'abdomen. Œdème mou, blanc, dépressible au niveau des membres inférieurs. Cependant les urines ne contiennent pas d'albumine.

L'abdomen au niveau duquel on ne remarque aucune circulation veineuse collatérale, est distendu par une légère ascite libre, mobile, mais qui ne nécessite pas de ponction, et surtout par une rate énorme s'étendant du neuvième espace intercostal jusque dans la fosse iliaque gauche, à trois travers de doigt au-dessous de l'ombilic, rate très dure mais peu douloureuse.

Foie dépassant de quatre travers de doigt le rebord costal, mou, peu douloureux.

Rien d'autre à signaler du point de vue digestif (pas de plaque de leucoplasie), non plus du reste que du point de vue respiratoire, cardio-vasculaire ou nerveux.

L'urée sanguine est à 0,36. Le BW. et le H. sont + + + +.

Protéides totaux : 72. Séralbumine : 37. Globulines : 34. Cholestérine : 1,30.

Voici quelle fut l'évolution de l'affection du point de vue sérologique et hématologique sous l'influence du traitement :

Dates	Séro-floculation	Formule sanguine	Traitement
14.1.36	247		Extraits spléniques
21.1.36	295	G.R. 2.450.000 G.B. 5.900 Polys. 45 Monos. 50 Lymphos. 5	914 : 2 fois 0.15
31.1.36	271		914 : 0.30 arrêt : intolérance
6.2.36	250	G.R. 3.020.000 G.B. 6.200 Polys. 48 Monos. 49 Lymphos. 3	Cyanure de Hg : 2 inj. de 1 ctgr.
13.2.36	283		Cyanure 1 ctgr. tous les 2 jours.
28.2.36	263	G.R. 3.440.000 G.B. 6.800 Polys. 54 Monos. 37 Lymphos. 9	Cyanure tous les 2 jours. Au total : 12 cent.
10.2.36	263		
24.2.36	232		
7.3.36	245	G.R. 3.100.000 G.B. 8.500 Polys. 57 Monos. 33 Lymphos. 10	Néotrépol 6 inject.
14.3.36	262		
21.3.36	247		

Signalons encore :

Réaction de Chopra : négative.

Réaction de Gaté : négative.

Du point de vue clinique : l'évolution de l'affection pendant la durée de l'hospitalisation qui excéda trois mois fut apyrétique (à deux reprises seulement température à 38°).

Bien que l'amélioration du point de vue hématologique ne paraisse pas très nette, si ce n'est au point de vue leucocytaire, l'amélioration clinique fut considérable. La rate qui descendait jusque dans la fosse iliaque, n'atteint pas à la sortie une ligne horizontale passant par l'ombilic. Sa consistance est beaucoup moins dure et elle n'est pas douloureuse.

Le foie n'est plus hypertrophié qu'au niveau de son lobe gauche. Il n'y a pas d'ascite perceptible.

En résumé : Splénomégalie énorme d'étiologie complexe. La syphilis est indiscutable et le traitement antisypilitique amène une nette amélioration. Mais les antécédents du malade, la persistance d'un indice sérologique élevé, non influencé par le traitement antisypilitique permettent de penser que le paludisme joue son rôle dans l'étiologie de cette splénomégalie, bien que l'hématozoaire n'ait jamais été noté dans les examens de sang répétés, non plus que dans la ponction de rate. Un traitement quinique aurait peut-être permis une amélioration de l'indice. Pas d'altération notable du taux des albumines sanguines.

OBSERVATION XXXIII

Salle Pasteur. Service de M. le Docteur DERRIEU.

N... Abdelkader, journalier de 55 ans, est hospitalisé le 5 août 1935 pour : douleurs lombaires, hépatosplénomégalie.

Les douleurs lombaires sont à mettre sur le compte d'un rhumatisme vertébral ostéophytique.

L'hépto-splénomégalie paraît relever d'étiologies multiples. En effet on trouve dans les antécédents du malade :

— Des accès à type palustre se répétant depuis le plus jeune âge. Ce malade est originaire d'Attatba, où il habite encore.

— Un chancre syphilitique. Le W. dans le sang est positif.

— Enfin l'examen de l'appareil pulmonaire montre de la submatité des deux plages pulmonaires en arrière, avec exagération des vibrations vocales, frottement aux bases et sur la ligne axillaire gauche.

Le foie est gros, douloureux à la palpation et déborde de un à deux travers de doigt le rebord costal.

Il n'y a rien à signaler au niveau de l'appareil cardiovasculaire.

L'évolution de l'affection est apyrétique. Sur la courbe thermique on ne remarque d'autre accident qu'un crochet fébrile de 2 à 3 jours, occasionné par un abcès.

Les divers traitements entrepris :

Novarsénobenzol (4 gr.),

Quinine, 1,50 — cinq jours,

Cacodylate, 0,20 — 20 jours,

n'amenèrent aucune amélioration du syndrome humoral caractérisé par : séroflocculation massive, formol leucogel presque instantané — non plus que de la formule sanguine dont l'équilibre se réalise ainsi :

Polys. : 52.

Monos. : 2.

Lymphos. : 46.

La splénomégalie ne fut pas influencée.

Voici quelle fut l'évolution de l'indice sérologique :

Le 13-4-35 : 336 Traitement : cacodylate

Le 20-4-35 : 341

Le 27-4-35 : 333

Le 2-5-35 : 336

Le 10-5-35 : 333

Le 17-5-35 : illisible

Le 24-5-35 : 298 Traitement quinique

Le 1-6-35 : 333 Novar.
Le 7-6-35 : 337 —
Le 16-6-35 : 337 —
Le 22-6-35 : 329 —
Le 29-6-35 : 325 —

En résumé : Splénomégalie chez un malade présentant en plus d'antécédents palustres, des antécédents syphilitiques, un rhumatisme vertébral ostéophytique, et peut-être une bacillose pulmonaire. Les différents traitements entrepris n'amenèrent aucune amélioration du syndrome humoral caractérisé par une sérofloculation massive, une formolgelification instantanée. Mais les traitements ne purent être longtemps continués et répétés.

OBSERVATION XXXIV

Salle Soulié. Service de M. le Professeur LEBON.

B... Mohamed, 39 ans, hospitalisé le 7 janvier 1936.

Hépto-Splénomégalie se développant progressivement depuis un an et demi et accompagnée de température, aux dires du malade. Cependant, durant tout le séjour à l'hôpital, apyrexie. Aucun antécédent clinique de tuberculose ou syphilis.

Foie gros, lisse, régulier, non douloureux, atteignant 21 cm. sur la ligne mamelonnaire.

Rate dure, lisse, régulière, mobile, scléreuse, descendant jusque dans la fosse iliaque gauche, à peine contractile sous l'influence de l'adrénaline.

Pas d'hypertrophie ganglionnaire.

Rien d'autre au point de vue clinique, sinon symptômes généraux d'asthénie, anémie, amaigrissement.

Syndrome humoral :

Protéines totales : 87.

Sérum albumine : 35.

Globulines : 52.

Formol gélification instantanée (leucogel typique).

Wassermann : 0. Meinicke : 0. Bilirubine : 30 milligrammes. Cholestérine : 1 gr. 9.

Vernes périthynol : 7.

Vernes résorcine : 112.

Sérofloculation : illisible au début, puis donnant les chiffres suivants : 339, 353, 337.

André : négatif.

Chopra : 0,25 p. 100 négatif. 1 p. 100 positif.

Syndrome sanguin : Pas d'hématozoaire, ni dans le sang, ni dans la ponction de rate.

Pas de corps de Leichsmann (ponction de rate et frottis dermiques).

G. R. : 3.000.000.

G. B. : 6.600.

Polys : 40.

Monos : 13.

Lymphos : 47.

Les divers traitements entrepris (quinine 1 gr. I. M. pendant vingt jours — cyanure de Hg.) furent sans influence sur l'évolution de l'affection. Les S. G. s'aggravèrent. La rate et le foie augmentèrent de volume et un épanchement ascitique se constitua ; il ne fut pas ponctionné en raison de sa faible abondance. Le malade quitta l'hôpital le 31 mars 1936.

En résumé : Hépto-splénomégalie jointe à un syndrome humoral en tout point semblable à celui du Kala-Azar (Formol gélification. Inversion du rapport S/G. Sérofloculation massive) et à syndrome sanguin d'anémie, leucopénie, mononucléose.

Cependant les recherches étiologiques sont infructueuses et ne permettent pas d'affirmer un diagnostic.

L'impression clinique est qu'il s'agit d'une cirrhose avec splénomégalie et anémie.

OBSERVATION XXXV

Salle Soulié. Service de M. le Professeur LEBON.

L... Mohamed, hospitalisé salle Soulié, du 4 janvier au 14 février 1936.

Congestion pulmonaire chez un syphilitique (effondrement des os propres du nez — perforation du voile), cependant Wassermann : 0, Meinicke : 0.

Urée : 0,35.

Protéines totales : 93.

Sérum-albumines : 48.

Globulines : 45.

Sérofloculation positive : 104-99, chez ce malade ne présentant ni antécédent, ni accident palustre. Elle n'est pas influencée par le traitement antisiphilitique entrepris. La rate qui à l'entrée atteignait une ligne horizontale passant par l'ombilic a légèrement diminué de volume.

En résumé : Chez un syphilitique avéré, splénomégalie dont on ne peut affirmer l'étiologie palustre en raison de l'absence d'antécédents et malgré une sérofloculation positive.

OBSERVATION XXXVI

Salle Soulié. Service de M. le Professeur LEBON.

G... B..., indigène de 29 ans, hospitalisé salle Soulié, du 12 février au 2 mai 1936.

Anémie symptomatique d'origine hémorroïdaire (G. R. 2.800.000) avec équilibre leucocytaire normal chez un syphilitique avéré (chancre dans les antécédents, Wassermann + + + +).

Amélioration sous l'influence d'un traitement par sulfarsénol, Hépacrine, ainsi que guérison des hémorroïdes par injections sclérosantes.

Sérofloculation positive non influencée par traitement (96, 95 et 96, 95, 71, 90, 84) bien que ni antécédents ni accidents palustres. Rate palpable à l'inspiration profonde.

Par ailleurs : tubage gastrique : achlorhydrie — rien ne permet de soupçonner à l'examen du sang un syndrome Biermérien.

Urée : 0,20.

Bilirubine : 9 milligrammes = 1,8 U. V. D. B.

Cholestérine : 1 gr.

Protéines totales : 73,5.

Sérum-albumine : 51.

Globulines : 22,5.

En résumé : Anémie symptomatique chez un syphilitique. Sérofloculation positive. Cependant pas d'antécédents ou d'accidents palustres. Hypocholestérinémie.

IV. - Sérofloculations au cours d'affections diverses.

Nous ne rapporterons pas les très nombreuses sérofloculations pratiquées chez divers malades n'ayant jamais présenté de paludisme et dont les chiffres oscillaient entre 0 et 50. Il importe de souligner qu'en pays d'endémie palustre il est difficile de citer des observations dont la valeur comme « témoins » soit indiscutable. Ceci a du reste été fait par ailleurs et il est certain que dans les pays où l'infection paludéenne ne peut être suspectée, le nombre des sérofloculations positives est très réduit.

Or, notre but est de préciser quelle valeur en pays d'endémie palustre — car c'est bien ainsi que se pose le problème clinique — on doit attacher à la réaction.

A ce point de vue il nous paraît intéressant de résumer les quelques observations suivantes :

Obs. XXXVII. — HED... Belkacem, 34 ans, salle Pasteur. Aortite syphilitique (W : + + + +). Ni hépatomégalie, ni splénomégalie. Aucun antécédent clinique de paludisme. Sérofloculation : 112.

Obs. XXXVIII. — SL... Ben Hadj, 35 ans, salle Pasteur. Cirrhose éthylique. BW : 0. Pas d'antécédent clinique de paludisme. Sérofloculation : 108.

Obs. XXXIX. — C. P., 45 ans, salle Soulié. Cirrhose éthylique. BW : 0. Antécédents palustres (accès trois ans auparavant). Sérofloculation : 69.

Obs. XL. — B. C., 42 ans, salle Pasteur. Cirrhose éthylique. BW : 0. Antécédents palustres. Sérofloculation : 65.

Tous ces malades ne présentèrent aucun accident de paludisme pendant le temps de leur hospitalisation.

II. - CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

I. *La sérofloculation à la mélanine*, étudiée au cours de nos observations, *n'est autre chose que la réaction de HENRY*. Les modifications apportées en effet par TRENSZ à la technique s'adressent, non pas au réactif, qui est toujours la mélanine choroïdienne extraite de l'œil de bœuf, mais aux conditions de milieu :

suppression du corps vitré et du formol pour obtenir une mélanine plus pure; réaction effectuée dans la solution de NH^+Cl à 3 p. 1.000 au lieu de l'eau distillée ou du NaCl à 3 p. 1.000.

La technique photométrique ainsi possible entraîne dans la lecture des résultats une précision que ne comporte pas la méthode macroscopique. Nos observations sont donc comparables à celles fournies par la technique de HENRY; les quelques discordances signalées (observations 1 et 4) ne sont notables que si l'on compare les chiffres obtenus par la technique en eau distillée et ceux fournis par la méthode de TRENSZ. Ce qui se conçoit par les considérations exposées au chapitre du mécanisme de la sérofloculation.

Nous n'avons donc d'autre but que d'apporter dans ce travail notre part contributive à l'étude de la valeur pratique de la réaction proposée par HENRY, ceci en rapprochant des valeurs comparables, obtenues par une même technique, au cours d'examens le plus souvent multipliés à propos de chaque malade.

II. Il importe, à ce point de vue, d'étudier d'abord l'évolution de la sérofloculation au cours du *paludisme confirmé par l'examen hématologique* (primo-infection et rechutes).

Le paludisme expérimental réalise en cette matière les conditions optima d'observation.

Les auteurs l'ont bien compris et ont multiplié leurs études sur ce sujet. C'est ainsi que LE BOURDELLES, LIÉGEOIS (114), CHABRELIE (33), LAVERGNE et MONNIER (109), CHORINE (129), MEERSMANN et LACOUR (138), ALCAY CATTOIR et MARILL (8), HUGUENIN (100), TSCHACKNOVITZER (197), LE BOURDELLES et FRIBOURG-BLANC (121), LAFUMA (105), GREIG, VAN-ROOYEN et HENDRY (68), au cours du paludisme d'inoculation, trouvent la réaction de HENRY positive dans 100 pour 100 des cas. Seul, BADINSKY (13) constate une séroflocculation négative durant toute l'évolution d'une malariathérapie.

La réaction apparaît, en général, après les premiers accès, mais certains auteurs ont pu la constater positive avant le début de tout phénomène thermique. Elle est franche, quelquefois intense, après les premiers accès, puis, le plus souvent sous l'influence du traitement, après avoir atteint un stade d'intensité maxima correspondant en général aux jours qui suivent immédiatement la phase de pyrexie, la séroréaction devient progressivement négative.

L'observation du paludisme expérimental que nous apportons (observation I) correspond au schéma général décrit. La séroflocculation, douteuse en période d'accès, n'est franchement positive qu'après ceux-ci; le retour à un indice d'intensité normale demande près d'un mois. Il importe de souligner qu'aucun traitement n'a été pratiqué; ce qui n'est pas sans intérêt, nous permettant de mettre en évidence une courbe sérologique s'atténuant progressivement chez un sujet qui très vite se défend contre l'hématozoaire, puisque les chocs déclanchés dans le but de réveiller le paludisme sont incapables de déterminer l'apparition de nouveaux accès.

III. Sans doute dans le paludisme d'inoculation où se trouvent réalisées de véritables conditions expérimentales, l'observation peut être suivie d'une manière très stricte, mais elle ne saurait rendre compte de *toute l'étendue et de toute la complexité du problème clinique*. Du reste paludisme naturel et paludisme d'inoculation diffèrent non seulement par leurs circonstances étiologiques mais par leur allure évolutive et par leur réaction à la thérapeutique.

Les courbes sérologiques que nous considérerons maintenant ont toutes, par opposition à l'observation n° 1, été influencées par les traitements entrepris, l'intensité des manifestations cliniques ne permettant pas, sauf exception, de laisser évoluer un paludisme. Nous aurons donc à tenir compte de la thérapeutique instituée dans l'interprétation des symptômes humoraux.

a) Dans le paludisme de primo-infection, comme dans le paludisme de rechute, on constate le plus souvent *une réaction d'HENRY positive*, ou, ce qui est l'équivalent, *une élévation franche de l'indice sérologique qui dépasse en général 50 à 60 degrés photométriques*.

Bien qu'on puisse le rencontrer au moment des accès (observations 10, 11, 16) ce symptôme humoral apparaît le plus souvent immédiatement après la période fébrile (observation 12, 17, 18, 19). C'est un point bien connu et souligné par différents auteurs. L'observation de CHORINE est à cet égard typique : chez un malade un premier prélèvement de sang est effectué au début de l'accès alors que la température est à 39°3, la réaction de HENRY est négative ; 4 heures après, alors que la température est à 37°2, elle est devenue franchement positive. On ne saurait donc attendre de résultats d'une séroflocculation pratiquée

chez un fébricitant. Du reste, la recherche de l'hématozoaire est alors le plus souvent positive au cas de paludisme et seule permet alors l'affirmation du diagnostic.

b) La séroflocculation atteint en général son *maximum d'intensité* dans les jours suivant immédiatement les accès, alors que la thérapeutique a déjà jugulé l'infection du point de vue clinique. LAFUMA s'est attaché particulièrement à montrer ce caractère de la courbe sérologique. Comme lui nous avons cherché à suivre l'évolution de la séroflocculation au cours du paludisme, sous l'influence du traitement. Mais nos conditions ne sont pas les mêmes. Les malades de LAFUMA étaient soustraits à toute réinfection, séjournant en France. En Algérie, pays d'endémie palustre, les conditions sont différentes, étant donné surtout les multiples réinfections possibles.

c) *Le retour vers une intensité normale* d'un indice sérologique élevé paraît dépendre de nombreux facteurs tenant plus au terrain qu'à la nature de l'espèce plasmodiale en cause. Peut-être la courbe s'atténue-t-elle plus vite au cas de *Plasmodium præcox* qu'au cas de *Plasmodium vivax* ou *malariae*. Mais il est difficile d'établir des règles précises: non seulement les formes d'hématozoaires s'intriquent souvent et se succèdent chez un même malade selon le moment de l'observation, mais encore l'organisme est plus ou moins résistant et la prémunition s'établit ou est réfractaire.

On doit aussi tenir compte des thérapeutiques antérieures, de l'ancienneté de l'infection, des réinoculations possibles. Et ceci explique toutes les difficultés qu'on peut avoir lorsque l'on veut interpréter l'évolution des symptômes tant cliniques qu'humoraux sous l'influence d'un traitement ou d'un autre.

d) C'est ainsi que nous notons :

— *un retour à un indice sérologique normal* sous l'influence du traitement quinique, observation 2.

— sous l'influence d'un traitement par les produits synthétiques : observations 9 et 10.

— sous l'influence d'un traitement mixte dans les observations 11, 12, 13, 14, 17.

Par contre, les traitements suivants ne réussissent pas à abaisser l'indice sérologique au delà de la zone douteuse dans les observations suivantes :

— traitement quinique : observations 3, 4.

— traitement mixte : observations 5, 16, 18, 20.

Dans les observations 7, 8 et 21, les divers traitements furent sans influence sur l'indice et les malades présentèrent des rechutes.

Dans les deux premiers cas, il s'agit d'un indice d'intensité douteuse, dans le troisième, d'une séroflocculation d'intensité très élevée.

De toute façon, il semble qu'il y ait intérêt à alterner les thérapeutiques et l'on peut constater dans certaines observations l'atténuation de l'indice sérologique sous l'influence d'un nouveau traitement alors que par une thérapeutique antérieure celui-ci paraissait stabilisé. La persistance, d'autre part, d'un indice élevé malgré les traitements multiples et alternés pose la question de l'utilité d'une thérapeutique suivie. Dans ces cas, en effet, les rechutes ne se produisent pas toujours et si parfois elles se produisent c'est en dépit des traitements institués.

Nous avons parlé de médication quinique ou synthétique mais dans nos observations la thérapeutique n'a pratiquement jamais été pure, puisque l'effet de ces différents produits a presque toujours été complété

par des injections de cacodylate et que l'on connaît le rôle de l'arsenic dans la thérapeutique antipalustre.

e) Les observations montrent que *l'atténuation d'un indice sérologique* jusqu'à une intensité qui est celle des sujets normaux *demande un temps plus ou moins long.*

C'est ainsi que :

— la réaction devient négative en un mois ou moins dans les observations 1, 2, 10, 17.

— en deux mois environ dans les observations 9, 11, 12, 14.

Il fut impossible, durant le temps que furent suivis les malades suivants, de ramener l'intensité de la réaction au delà de la zone douteuse dans les observations 3, 4, 13, 15, 18, 19, 20.

Enfin nous connaissons les cas où le traitement fut sans influence aucune alors que le rôle de l'hématozoaire ne pouvait être mis en doute.

f) Il est évident que l'évolution de la courbe sérologique dépend pour beaucoup de *l'intensité de l'indice* lors des premières observations. Or, celle-ci varie considérablement d'une observation à l'autre, sans que l'on aperçoive à vrai dire de liens exacts entre l'intensité de la réaction et l'importance des manifestations cliniques. En règle générale les indices moyennement élevés (autour de 100) sont susceptibles de devenir négatifs en un délai qui souvent ne dépasse pas un mois ; il n'en est pas de même des indices élevés (autour de 200), qui s'atténuent en général mais dont l'intensité est encore très appréciable au bout de 2 à 3 mois.

Même des séroréactions d'intensité faible ne réagissent pas parfois à la thérapeutique. Enfin il existe des

cas ou un paludisme sévère, résistant correspond à des séroréactions d'intensité douteuse, voire négative, (observations 7, 8, 19) soit trois cas sur 21.

g) Si l'on précise maintenant *les conditions de recherches* dans le paludisme on s'aperçoit que :

Dans un premier groupe de faits (observations 5, 21) celles-ci se produisent chez des malades où l'indice sérologique persiste très élevé, malgré des thérapeutiques diverses, où la rate est hypertrophiée et n'a pas régressé sous l'influence des traitements, où les symptômes hématologiques sont importants. Il s'agit de paludismes de réinfection.

Chez un deuxième groupe de malades (observations 7 et 8) la séroflocculation est douteuse, pratiquement négative, la rate n'est pas palpable, l'équilibre leucocytaire est normal. Tout se passe comme si l'organisme était incapable de résister à l'hématozoaire, dans l'impossibilité de mettre en œuvre ses processus de défense réticulo-endothéliales.

HENRY a du reste rencontré des sujets semblables ; il écrit que « certains malades sont dans un véritable état d'anergie et ne peuvent plus fournir de réactions. »

h) Nos résultats concernant les réactions de HENRY positives au cours du paludisme confirmé, *ne sont pas en opposition avec ceux rapportés par les différents auteurs.*

En effet, si HENRY, ADIDA, DRIGUEZ donnent des chiffres voisins de 100 pour 100, chez les malades présentant un paludisme confirmé par l'examen hématologique, LE BOURDELLÈS ne trouve la réaction positive que chez 11 malades sur 13 porteurs d'hématozoaires ; LAVERGNE et MONNIER constatent la réaction négative

chez trois malades sur 16 paludéens avérés; CARTANA obtient une réaction négative sur 14 porteurs d'hématozoaires.

i) La séroflocculation à la mélanine, est, nous l'avons vu par l'étude du mécanisme *un symptôme en rapport avec des déséquilibres ou des altérations humorales*.

De même qu'il existe au cours du paludisme un syndrome hématologique caractérisé en plus de l'anémie par des perturbations de la formule sanguine (leucopénie), et de l'équilibre leucocytaire (mononucléose due à la monocytose secondairement à la lymphocytose), de même il existe tout un syndrome humoral dont la séroflocculation est le reflet et qui paraît se caractériser par un ensemble de modifications dans lesquelles interviennent à des titres différents :

— l'augmentation des euglobulines et leurs altérations pathologiques (TRENSZ), le taux des globulines et des protéines totales ainsi que le rapport S/G ne montrant pas le plus souvent d'écart appréciable.

— la diminution de la sérum-albumine (observation 1) constatée par ailleurs par LE BOURDELLÈS et FRIBOURG-BLANC (121) chez des paralytiques généraux impaludés.

— l'hypocholestérolémie que l'on retrouve dans la plupart des cas de paludisme d'accès et dont BENHAMOU et GILLE (16) ont souligné l'importance.

Ces perturbations humorales ont surtout été étudiées au cours de l'observation n° 1 à laquelle nous renvoyons le lecteur.

IV. Si les perturbations humorales ne sont pas toujours très nettes dans le paludisme de primo-infection et d'accès, à tel point que l'ont ne saisit pas toujours leurs rapports avec la séroflocculation — rap-

ports que l'expérimentation a permis de préciser par ailleurs — il n'en est pas de même au cas de *paludisme viscéral conséquence de réinfections massives et le plus souvent d'une absence de tout traitement*.

Ainsi se trouve réalisé un tableau clinique où l'anémie et la splénomégalie sont la note dominante. L'hépatomégalie complète le plus souvent le syndrome viscéral. Les accès dans ces cas ne sont pas francs, c'est tout au plus si de temps à autre on constate un léger fébricule. Bien souvent l'évolution est apyrétique et, si la recherche de l'hématozoaire est parfois positive, il est des cas où les multiples examens pratiqués dans le sang comme dans la ponction de rate ne permettent pas de mettre, en évidence l'agent causal. Et pourtant il s'agit bien de splénomégalies palustres, comme le démontrent les antécédents, l'absence de toute autre étiologie décelable, l'efficacité parfois remarquable du traitement quinique.

A ce syndrome clinique (observations 22 à 30) s'associe un syndrome hématologique: anémie avec leucopénie et mononucléose

et un syndrome humoral caractérisé par:

— l'inversion fréquente du rapport S/G (observations 22, 24, 29) retrouvée par de nombreux auteurs et particulièrement étudiée par SANTUCCI dans sa thèse.

— l'hypocholestérinémie (observations 27, 28) et l'hyperbilirubinémie sanguine.

L'hypocholestérinémie paraît un élément important du syndrome humoral du paludisme viscéral, comme du reste du paludisme d'accès. C'est ainsi que nous trouvons, pour les diverses observations rapportées :

dans 41 % des cas, un chiffre de cholestérol sanguin inférieur à 1 gr. par litre.

dans 32 % des cas, un chiffre compris entre 1 gr. et 1 gr. 25.

dans 27 % des cas, un chiffre compris entre 1 gr. 25 et 1 gr. 50.

Conséquence de ces grosses perturbations humorales la sérofloculation est dans ces cas massive et atteint souvent des chiffres très élevés. Lorsque ces altérations sont au maximum le syndrome humoral réalisé est tout à fait comparable à celui du kala-azar, avec sérofloculation illisible au photomètre, surfloculation intense, formol leucogel réaction positive instantanément, ainsi que réaction de Chopra positive.

On ne saurait discuter les rapports avec le paludisme de ce tableau clinique si fréquent en Afrique du Nord. C'est ce qu'AUBRY, DUMOLARD et leur école ont appelé le « paludisme chronique », terminologie qui a prêté à discussion sans doute parce qu'elle ne met pas en valeur le facteur étiologique important que représentent les réinfections. Il est certain en effet que de telles viscéropathies ne sont possibles que si l'infection est ancienne, répétée, soustraite à toute thérapeutique et c'est pourquoi il ne s'observe guère qu'en pays d'endémie palustre.

Par le traitement on peut obtenir, souvent au bout de nombreux mois, la disparition clinique de ces volumineuses rates ou tout au moins leur diminution. Ceci se conçoit puisque la rate paludéenne, comme s'est attaché à le montrer BENHAMOU (14), n'est pas une rate scléreuse, mais bien une rate contractile, dont l'augmentation de volume est plus fonctionnelle qu'organique.

Que si l'on enlève cette rate, on est surpris de la voir après l'intervention et bien qu'une splénocontraction préalable ait été effectuée, s'affaïsser laissant dé-

gorger une quantité considérable de sang; ce qui fait la gravité d'une telle intervention et la contre-indique en dépit des douleurs souvent intolérables qui accompagnent ces splénomégalies.

Egalement sous l'influence du traitement, on assiste à la diminution de volume du foie ainsi qu'à la disparition progressive des symptômes généraux qui relèvent surtout de l'anémie.

De même que les symptômes cliniques, les symptômes hématologiques et humoraux sont susceptibles d'être heureusement influencés par la thérapeutique, par les bonnes conditions hygiéno-diététiques, par l'absence de réinfections.

Nous avons pu constater sous l'influence du traitement :

non seulement une amélioration de l'anémie (observations 22, 24, 27, 28) mais un retour vers la normale de l'équilibre leucocytaire (observations 22, 24, 25, 27, 28).

Du point de vue humoral, l'inversion du rapport S/G que présentent les observations 22, 24, 29, disparaît dans les deux premières, la rapport devenant supérieur à 1, n'a pas été suivi dans la troisième.

La cholestérinémie a été heureusement influencée dans les observations 27 et 28.

Enfin la séroflocculation à la mélanine, conséquence des perturbations humorales, a diminuée d'intensité dans ces observations : soit, observations 22, 23, 24, 25, sans aboutir toutefois à une réaction négative qu'une observation plus prolongée des malades aurait peut être permis de constater. Le traitement a été sans influence sur l'indice sérologique chez les malades n° 27 et 30, chez lesquels le diagnostic de splénomégalie palustre paraît cependant cliniquement le

seul possible et en dépit d'une amélioration symptomatique très nette.

V. Il arrive souvent dans le problème des splénomégalias que *de nombreux facteurs étiologiques s'intriquent*. A côté du rôle du paludisme, intervient en premier lieu celui de la syphilis et aussi, de la tuberculose, de l'alcoolisme entre autres facteurs cirrhogènes. Il est dès lors bien difficile de faire la part de ce qui revient à chaque étiologie dans le déterminisme des viscéropathies.

C'est dans ces cas également que l'on observe des sérofloculations à la mélanine positives d'une façon massive. Elles s'associent souvent à d'autres réactions de floculations positives (Vernes résorcine, Vernes péréthynol) dont l'évolution est parfois différente de celle de la sérofloculation (observations 15, 34). Dans l'observation 31 on assiste à une diminution parallèle de l'intensité des diverses réactions sous l'influence d'un traitement antisiphilitique par l'arsenic.

Il semble bien que ce soit le meilleur médicament à mettre en œuvre dès lors que l'on décèle la syphilis dans les antécédents; ceci en raison de son action efficace à l'égard du spirochète comme de l'hématozoaire.

A considérer chaque observation, on est obligé de reconnaître qu'il est des cas, ou, par la technique TRENSZ, comme par la technique de HENRY on obtient une floculation et une surfloculation massives, correspondant à des perturbations du taux des albumines sanguines, en particulier inversion du rapport S/G (observations 34 et 35). Si l'interrogatoire dans ces cas peut révéler l'existence d'antécédents palustres il ne semble pas que l'hématozoaire soit en jeu dans les phénomènes cliniques évolutifs que présente le

malade. Il n'y a pas, d'autre part, de syphilis, pas d'autre étiologie, et certains de ces malades se présentent cliniquement comme des cirrhotiques, avec anémie et hépato-splénomégalie.

Au total, bien que les séroflocculations très positives s'observent pratiquement toujours au cas de paludisme viscéral, au cours d'une splénomégalie, une séroflocculation positive n'apparaît pas toujours comme la signature d'une étiologie palustre et comme la garantie de l'efficacité d'un traitement quinique; bien souvent dans ces cas les symptômes cliniques ne s'amendent pas, de même les symptômes humoraux malgré les diverses thérapeutiques entreprises.

VI. *Reste la question des séroflocculations positives au cours de diverses affections*; de nombreux auteurs ont rapporté des cas de réaction de HENRY positives en dehors du paludisme. Nous ne reviendrons pas sur cette question qui est bien connue.

Nous avons rapproché les observations 37, 38, 39, 40 de séroflocculations pratiquées chez quatre sujets dont deux sont sans antécédents palustres. Y a-t-il une indication diagnostique ou thérapeutique posée chez ces malades par l'existence d'une réaction positive? Nous ne le pensons pas, car rien ne le prouva au cours de l'évolution.

Au cas d'antécédents palustres une réaction de HENRY positive est-elle en rapport avec la *prémunition* qui selon la définition d'Edmond SERGENT est l'état réfractaire de l'organisme aux surinfections: question délicate à laquelle on ne peut répondre d'une manière schématique. Parfois la réaction de HENRY paraît témoigner de cet état. VIALATE et REMONTET trouvent la réaction de HENRY positive chez 67 % de sénégalais ne présentant aucun symptôme de palu-

disme et qui paraissent se comporter ainsi comme des prémunis.

Par ailleurs HENRY écrit que sa réaction « révèle le paludisme latent actif et non pas le paludisme latent inactif » qui paraît cependant représenter cet état de prémunition.

Il paraît dans ces conditions bien difficile d'établir une distinction nette entre « le paludisme actif » et « le paludisme latent inactif », et d'envisager les rapports exacts de la séroflocculation avec l'état de « prémunition ».

III. - VALEUR CLINIQUE.

I. La *valeur diagnostique* de la sérofloculation à la mélanine se trouve limitée par les considérations suivantes :

1° On ne peut attacher aucun intérêt clinique à une réaction pratiquée dans le sang d'un malade fébricitant. C'est du seul examen hématologique que l'on doit attendre l'affirmation du diagnostic, au cours de la phase pyrétique d'un paludisme de primo-infection ou de rechute. Une réaction d'HENRY n'est dans ce cas d'aucun secours.

2° La séro-réaction à la mélanine est positive en dehors du paludisme dans un certain nombre d'affections : kala-azar et typhus exanthématique d'une façon presque constante ; plus rarement au cas d'affections du système hématopoiétique (leucémies, anémies pernicieuses, ictères hémolytiques) ; au cours des cirrhoses, dans un tiers des observations environ ; exceptionnellement enfin au cours de la fièvre typhoïde, de la syphilis secondaire, de la tuberculose, etc...

Or si dans certains cas, en dehors du paludisme, il est facile d'imputer à l'affection en cause une réaction positive, le problème clinique est loin d'être toujours aussi simple ; en particulier, un indice élevé ne permet pas d'affirmer l'étiologie palustre de certaines hépato-splénomégalies.

3° Même au cours de l'évolution d'un paludisme, confirmé par la présence dans le sang de l'hématozoaire, on peut observer des réactions constamment

négatives en dehors des accès; ceci paraît se produire dans environ 10 % des cas. On ne saurait donc négliger ces faits.

4° Une réaction d'HENRY positive chez un paludéen ancien avéré, ne témoigne pas forcément de l'intervention du paludisme dans le déterminisme des accidents cliniques observés. Nous savons en effet que la floculation des sérums sous l'influence de la mélanine peut se produire chez des « prémunis », c'est-à-dire des sujets réfractaires aux réinfections.

Ces restrictions ne doivent pas faire méconnaître la fréquence des observations au cours desquelles une séroflocculation positive orienta le diagnostic vers celui d'un paludisme que l'évolution confirma. C'est pourquoi la réaction paraît surtout utile pour établir le diagnostic chez un malade apyrétique, ayant présenté dans ses antécédents des accès de type palustre, et chez lequel l'examen clinique ne révélera que des symptômes de présomption, la recherche répétée de l'hématozoaire dans le sang étant négative. C'est pour différencier ces paludismes de ce que RIEUX appelle les « faux paludismes » que la réaction présente peut-être le plus d'intérêt.

Elle est d'autre part un complément utile de l'étude du syndrome humoral du paludisme viscéral et des splénomégalies d'étiologie simple ou complexe.

Pour pouvoir tirer un parti exact de la réaction, on ne devra pas hésiter à la répéter au cours de l'évolution de l'affection et pendant la conduite du traitement; mieux, on établira pour chaque malade une *courbe sérologique*.

En résumé: une séroflocculation positive a, au point de vue du paludisme, une valeur d'orientation du diagnostic mais ne saurait être considérée comme la signature de l'infection plasmodiale.

En aucun cas la réaction ne dispense de la recherche répétée de l'hématozoaire dans le sang et même dans la ponction splénique, le cas échéant.

Telle paraît être la valeur de la réaction en pays d'endémie palustre comme l'Afrique du Nord; le pourcentage des réactions positives en dehors du cadre du paludisme évolutif y semble plus grand qu'en France. La « prémunition » existant chez certains sujets, les caractères spéciaux de la pathologie, rendent peut-être compte de ces différences.

II. La *valeur pronostique* de la séroflocculation à la mélanine ne paraît pas établie. L'intensité de l'indice ne correspond pas à la gravité des manifestations cliniques. Si, dans un certain nombre de cas, on observe des rechutes chez des malades présentant un indice élevé, dans d'autres ces rechutes se produisent alors que la réaction est négative. L'indice, pris isolément, quelle que soit son élévation d'ailleurs, n'a aucune valeur au point de vue pronostic.

Une courbe sérologique est plus utile; son atténuation progressive sous l'influence de la thérapeutique paraît d'un bon pronostic par opposition aux indices qui persistent élevés malgré le traitement. Un paludisme caractérisé par la présence dans le sang de l'hématozoaire et qui s'accompagne d'une réaction d'HENRY négative est souvent particulièrement exposé aux rechutes.

III. C'est également pour apprécier *l'efficacité de la thérapeutique* que se révèle l'intérêt de la courbe sérologique.

Parallèlement à l'amélioration clinique et hémato-logique, elle rend compte de la régression du syndrome humoral du paludisme. Si l'indice s'atténue sous l'influence de la thérapeutique, il paraît utile de poursui-

vre la médication jusqu'à ce que la réaction soit devenue négative d'une manière constante; il y a quelquefois intérêt à alterner les médicaments, au cas où la courbe sérologique, au début influencée, ne réagit plus à un premier traitement.

Lorsque malgré tout l'intensité de l'indice demeure élevée sans modification d'une semaine à l'autre, on doit se demander s'il est utile de poursuivre la thérapeutique; d'autant plus que dans ces cas les rechutes ne sont pas constantes et se produisent dans certaines observations en dépit de tous les traitements.

Nous savons d'autre part qu'une réaction positive peut rendre compte d'un état de « prémunition » au cours duquel l'opportunité d'une médication antipalustre est discutable.

IV. Toutes ces considérations se conçoivent en raison de nos connaissances sur le mécanisme de la réaction qui relève, nous l'avons vu, de perturbations humorales.

La séroflocculation ne présente pas seulement un intérêt clinique mais aussi un *intérêt biologique*. Son étude permet d'approfondir la question complexe des déséquilibres physico-chimiques des sérums.

Symptôme humoral, elle représente un complément utile de l'investigation clinique et hématologique dont elle ne saurait en aucune façon diminuer l'importance.

CONCLUSION

Nous avons cherché dans ce travail à préciser :

1° Le mécanisme de la sérofloculation à la mélanine, basée sur les principes de la réaction de HENRY.

2° Son intérêt clinique, comme symptôme humoral du paludisme.

1° L'étude du mécanisme de la réaction nous a conduit aux conclusions suivantes :

a) La sérofloculation à la mélanine est autre chose qu'une simple floculation du sérum sous l'influence de l'eau distillée, bien que ces deux phénomènes aient la plupart de leurs facteurs communs.

b) L'augmentation et l'altération des euglobulines jouent le rôle principal dans le mécanisme des réactions positives; il faut ajouter, entre autres facteurs, la diminution du taux des sérum-albumines et du cholestérol sanguin.

c) Il y a intérêt à dissocier autant que possible la floculation des sérums sous l'influence de l'eau distillée (surfloculation) de la floculation provoquée par la mélanine. D'où une technique de réaction modifiée, mise au point et réalisée par TRENSZ.

2° En confrontant nos observations avec celles publiées par différents auteurs, il nous paraît utile de préciser ainsi l'intérêt clinique de la réaction :

a) Témoin de perturbations humorales, la séroflocculation n'est pas, au sens biologique du mot, une réaction spécifique de paludisme. Pour le diagnostic de cette affection, en l'absence de test hématologique, elle représente un important symptôme de présomption. Mais en aucun cas elle ne dispense de la recherche systématique, et si besoin répétée, de l'hématozoaire dans le sang.

En effet, si la réaction est positive dans environ les 9/10 des cas de paludisme, elle l'est aussi parfois au cours d'affections qu'il n'est pas toujours aisé de différencier cliniquement de l'infection palustre.

Positive chez d'autres malades, elle ne témoigne que d'un état de prémunition, c'est-à-dire réfractaire aux surinfections. Ce qui fait la difficulté de son interprétation, surtout en pays d'endémie palustre.

b) Plus que d'une réaction isolée, on tirera des renseignements utiles de *courbes sérologiques* établies à propos de chaque malade.

Celles-ci pourront rendre compte :

— de l'apparition d'une réaction positive (indice sérologique supérieur à 50 à 60° photométrique par la technique utilisée).

— de l'évolution du syndrome humoral de ses rapports avec les accidents cliniques.

Rappelons que la réaction douteuse lors des premiers accès, devient en général positive après ceux-ci, puis s'atténue progressivement. Le retour à un indice d'intensité normal dépend de plusieurs facteurs : ancienneté de l'infection, résistance de l'organisme, influence de la thérapeutique, etc... Dans d'autre cas l'indice sérologique persiste élevé et n'a aucune tendance à s'atténuer.

La courbe sérologique est parfois un élément du *pronostic*. Mais les observations discordantes rapportées ne permettent pas de retenir à ce point de vue la valeur constante des réactions uniques ou répétées.

Enfin la courbe sérologique permet souvent d'apprécier *l'effet de la thérapeutique* et de la guider. Ses modifications paraissent préjuger de la sensibilité de l'organisme au traitement.

La réaction d'HENRY, mieux, les sérifloculations à la mélanine répétées et représentées sous la forme de courbes sérologiques ont, pour l'étude du paludisme, la valeur d'un symptôme humoral, complément utile de l'investigation clinique et hématologique.

Vu : *Le Président de Thèse,*
J. LEBON.

Vu : *Le Doyen,*
LEBLANC.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 12 juin 1936.

Le Recteur,
G. HARDY.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ABRAMI et SÉNEVET. — Recherches sur la pathogénie du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Rôle de l'immunité. La réaction schizontolytique. Mécanisme des rechutes. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 mars 1917, pp. 519-534).
2. — CH. ACHARD et A. ARCAND. — Etude comparée des protéines dans le sérum sanguin et dans les sérosités pathologiques. (*C. R. S. des Sciences*, t. 189, 1929, p. 510).
3. — CH. ACHARD, A. BOUTARIC et M. PIETTRE. — Quelques recherches physico-chimiques sur les protéines du sérum sanguin séparées par la méthode à l'acétone et par la méthode aux sels. (*Bull. Ac. Méd.*, t. 109, n° 17, 1933, p. 618).
4. — ADANT M. — (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 113, p. 241).
5. — ADIDA P. — La réaction de floculation dans le paludisme. (*Gaz. des Hôp.*, n° 67, 7 août 1929, p. 1137).
6. — Le paludisme (revue générale). (*Gaz. des Hôp.*, n° 26, 22 mars 1930, p. 475).
7. — ADNOT. — Contribution à l'étude des protides du sérum. Thèse de Strasbourg, 1931.
8. — ALCAY L., CATTOIR E., MARILL G. — La réaction de Henry chez les paludéens porteurs d'hématozoaires et dans le paludisme d'inoculation. (*Comm. à la Soc. de Médec. d'Alger*, 17 décembre 1932).
9. — *Paris Médical*, 10 juin 1933, p. 516-518.
10. — ANDRIADZE. — Nachr. der Trop. Medizin. (*Tiflis* 2, 1929, p. 2).

11. — A. ARCAND. — Les protéines des humeurs. (Lib. Le François, Paris 1930).
12. — G. AUBRY et DUMOLARD. — Comment il faut concevoir le paludisme chronique au point de vue clinique. (*Algérie Médicale*, 1932, p. 349).
13. — BADINSKY A. et E. BIVOL. — La réaction de Henry dans le diagnostic du Paludisme. (*C. R. Soc. Biol. de Bucarest*, 18 mai et 1^{er} juin 1933, t. 114, p. 224).
14. — E. BENHAMOU. — L'exploration fonctionnelle de la rate. (Masson, 1933).
15. — E. BENHAMOU et R. GILLE. — Les modifications sériques au cours de la malariathérapie. (*C. R. Soc. Biol. d'Alger*, t. 118, n° 13, 1935, p. 134).
16. — A propos du rôle de la cholestérine dans la mélanofloculation (Réaction de Henry). (*C. R. Soc. Biol. d'Alger*, t. 118, n° 15, 1935, p. 1573).
17. — Les conditions de floculation et de gélification des sérums pathologiques. (*C. R. des séances de la Société de Biologie d'Alger*, 26 octobre 1935, p. 428).
18. — L'indice de floculabilité des sérums dans les réactions de floculation et de gélification. (*C. R. des séances Soc. Biol. d'Alger*, 26 octobre 1935, p. 430).
19. — M. BIASIOTTI. — La Reazione ei Henry nella diagnosi sierologica della malaria. (*Il Policlinico*, 1933).
20. — BLANCHETIÈRE. — L'évolution de nos connaissances sur la structure chimique des matières protéiques. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. VII, n° 3, 1925, p. 219).
21. — BONALBERTI E. — Contributo allo studio della reazione d'Henry nella diagnosi clinica di malaria. (*Boll. di Ist. Sieroter. Mil. Milano*, n° 10, nov. 1931, pp. 711-719).

22. — A. BONNET. — Quelques cas de troubles nerveux d'origine palustre. Utilité diagnostique de la réaction de Henry. (*Rapport au 2^e Congrès Intern. du paludisme*, Alger, 19-21 mai 1930, t. I, p. 773).
23. — A. BONOT. — Contribution à l'étude de la Constitution des Protides. (*Thèse médecine*, Strasbourg, 1934).
24. — A. BOUTROUX. — Influence des liquides sur la séparation des protéines par les sels neutres. (*C. R. Soc. Sciences*, t. 192, 1931, p. 854).
25. — G. BROTZU. — Valore delle réazioni flocculanti nella diagnosi di malaria. (*Bol. della sezione Ital. de la Soc. intern. de Microb.*, Fasc. VII-VIII, juillet-août 1931, p. 427-433).
26. — A. BUSINCO et P. FOLTZ. — Sifilide e Malaria, Valore degli exami biologici. (*Policlinico Sez. Medica*, 1924).
27. — A. CAPOGROSSI. — Valore diagnostico del potere agglutinante del sero di sangue dei malariei sui globuli rossi. (*A. Hi. della Soc. per gli studi della malaria*, 1904).
28. — P. CARNOT. — Sur le mécanisme de la disparition des schizontes dans le sang périphérique au cours des accès de paludisme. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LXXX, 16 juin 1917, p. 575).
29. — Sur la schizontolyse au cours de l'accès palustre. Action du sérum, des leucocytes, des extraits spléniques. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XXX, 28 juillet 1917, p. 685).
30. — CARTANA, PABLO. — La séro-floculation paludica (réaction de Henry). (*Medicina de los Paises Calidos*, anno IV, n° 2, mars 1931).
31. — CARTANA CASTELLA et J. MOLINE. — Contribution à l'étude de la séro-floculation du paludisme. (Réaction de Henry). (*Comm. au 2^e Congrès Intern. du paludisme*, Alger, 19-21 mai 1930).

32. — VAN CAULAERT. — Les lois du sang. (*Presse Médicale*, t. 1, n° 28, 1930, p. 601).
33. — CHABRELIE. — Contribution à l'étude de la séro-floculation du paludisme. (*Thèse de Lyon*, 1928).
34. — M. L. CHEVREL-BODIN et F. CHEVREL. — Réflexions à propos de la sérologie de la Syphilis. (*Presse Médicale*, n° 11, 5 février 1936).
35. — H. CHICK. — The apparent formation of euglobulin from pseudoglobulin and a suggestion as to the relationship these two proteins in serum. (*Biochem Journal*, 8, 404, 1914).
36. — CHORINE V. — Réaction de HENRY dans le Diagnostique du Paludisme. (*Riv. di Malarialogia*, 1933, n° 3, p. 273).
37. — Evolution de la réaction de HENRY et surfloculance du sérum. (*Bull. de la Soc. de Path. Ex.*, 8 février 1933).
38. — La sérofloculation de HENRY dans la Spirochétose des poules. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, p. 1164, 15 mars).
39. — Mécanisme et application de la réaction de HENRY. (*Rivista di Malarialogia*, t. XIII, n° 6, 1934).
40. — Spécificité clinique de quelques réactions sérologiques commandées par les euglobulines. (*C. R. Soc. Biol.*, 21 juillet 1934).
41. — Floculation du sérum dans l'eau distillée pure ou additionnée de mélanine. (*C. R. Soc. de Biol.*, 26 janvier 1935).
42. — Floculation et Surfloculation dans la réaction de HENRY. (*C. R. de Soc. de Biol.*, 20 juillet 1935).
43. — Diagnostic du Paludisme par les réaction sérologiques. (*Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie*, 15 octobre 1935, n° 7).

44. — V. CHORINE et R. GILLIER. — (*C. R. Soc. Biologie*, 1933, t. 113, p. 1419).
45. — Sur le mécanisme de la réaction de HENRY dans l'infection palustre. (*C. R. Acad. des Sciences*, 23 octobre 1933, p. 950).
46. — Le Mécanisme de la réaction de HENRY. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. LII, février 1934, p. 193).
47. — V. CHORINE, D. KÆCHLIN. — Diagnostic du paludisme par mesure de l'instabilité du sérum dans l'eau distillée. (*Bull. Soc. Pathol. Ex.*, 1935, t. 28, p. 375).
48. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1934, t. 116, p. 19.
49. — V. CHORINE et R. PRUDHOMME. — Floculation de divers sérums dans l'eau distillée. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 115, p. 290).
50. — CHORINE V., PRUDHOMME R. et D. KÆCHLIN. — (*C. R. Soc. Biologie*, 1934, t. 116, p. 1255).
51. — V. CHORINE et Mlle M. RODIEUX. — La réaction de HENRY dans le diagnostic du Paludisme. (*Bull. Soc. Pathol. Ex.*, 13 décembre 1933, t. 26, p. 1249).
52. — L. CHWATT. — Influence de l'infection tuberculeuse expérimentale sur la réaction de HENRY. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 116, p. 707).
53. — *Congrès du Paludisme d'Alger 1930*. (*Gazette des Hôpitaux*, 28 juin 1930).
54. — CORRADETTI A. — La reazione di HENRY nell'infezione malarica. (*Revista di malarologia*, Anno XI, fasc. 3, 1932, p. 283).
55. — A. COSTADONI. — *Reforma Medica*, 51, n° 39, septembre 1935.
56. — P. DECOURT. — Quelques précisions sur la thérapeutique du paludisme. (*Paris médical*, 1^{er} juin 1929).

57. — C. DHONT. — *Neder tydchr-S. Geneesk*, t. 78, p. 2188).
58. — DOERR et BERGER. — Über das Verhaltens der Fraktion perzifitat zur Artspezifitat bei den Eiweiss korpen der Blutsera. (*Zochr Hyg.*, 96, 191, 1922).
59. — G. DRIGUEZ. — Melano-floculation au cours du paludisme. (*Thèse*, Alger, 1933).
60. — FACCIOLA Luigi — La melanemia nell'infezione malarica. (*Malariologia*, 31 décembre 1919, t. XII, n° 61, pp. 123-143).
61. — FARJOT. — Résultats de cent sérofloculations de HENRY. (*Bull. Soc. de Pathol. Exot.*, 1933, t. 26, p. 428).
62. — GARDNER et GAINSBOUGH. — (*Biochem Journ.*, t. 21, p. 130).
63. — P. GERBINIS. — Réaction de HENRY positive dans le Typhus expérimental ou spontané. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 10 janvier 1934).
64. — R. GILLE. — Les conditions physico-chimiques de la réaction de HENRY. (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 15 décembre 1932, Alger, CXII, n° 3, 27 janvier 1933).
65. — R. GILLE. — Proposition d'une réaction du déséquilibre albumineux. (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 15 décembre 1932, Alger. Tr. du Lab., salle Maillot, Serv. du D^r BENHAMOU).
66. — E. CREIG, V. ROOYEN C., A. HENDRY. — (*The Lancet*, 1934, t. I, p. 1393).
67. — The chemistry of malarial serum with reference to the melano precipitation test. (*Journal of Tropical Medicine and Hygiène*, octobre 1934, t. 37, pp. 193 et 289).

68. — Observations in the Melano precipitation Serological réaction in Malaria. (*Trans. of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiène*, t. XXVIII, n° 2, août 1934, p. 175).
69. — H. HANDOWSKY. — Ueber die Kolloïde struktur der Blutflüssigkeit besonders über die Bedeutung des cholesterins (*Münch Med. Woch.*, t. 71, 1934, p. 708).
70. — H. C. HASLAM. — The separation of proteïdes. (*Journal of Phys.*, t. 32, 1905, p. 267 et t. 44, 1912).
71. — HELOUIN. — La ferro-floculation et la melano-floculation de HENRY. (*La Clinique*, Paris, n° 27, juin 1932, p. 195-197).
72. — L.-J. HENDERSON. — Le sang système physico-chimique. (*Presse Univers.*, 1930).
73. — A.F.X. HENRY. — Contribution à l'étude sérologique de l'infection palustre. (*Rapport au 51^e Congrès de l'Association Française pour l'avancement des Sciences*, Constantine, 13-16 avril 1927). (Résumé dans *Gaz. Heb. des Sciences Méd. de Bordeaux*, n° 19, 15 mai 1927).
74. — Contribution à l'étude sérologique de l'infection palustre. (*Algérie médicale*, septembre-novembre 1927).
75. — Etude sérologique de l'infection palustre. (*Paris médical*, 23 juin 1928, p. 582 à 588).
76. — La sérologie de l'infection palustre. Son intérêt clinique. (*Congrès pour l'avancement des Sciences*, La Rochelle, juillet 1928).
77. — A propos de la sérologie de l'infection palustre. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 18 septembre 1928, XCIX p. 819-821. Lyon, Séance du 9 juillet 1928).
78. — Nouvelle technique de ferro-floculation pour l'étude sérologique du paludisme. (*C. R. de Soc. de Biol.*, 8 mars 1921, p. 671).

79. — La sérologie de l'infection palustre. Son intérêt clinique. (*Lyon médical*, 3 mars 1929, pp. 256-259).
80. — La sérologie de l'infection palustre, son intérêt clinique. (*Paris médical*, n° 26, 29 juin 1929, pp. 626-627).
81. — Les méthodes photométriques de séro-floculation dans le diagnostic du paludisme (photométrie de la ferro-floculation). (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CI, pp. 259-261, 31 mars 1929, Paris).
82. — Le diagnostic du paludisme par la photométrie de la mélanofloculation. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CI, 31 mai 1929, pp. 261-264, Paris).
83. — Séro-floculation palustre : conditions d'observations, interprétations et discussions des résultats. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CI, n° 25, 1929, p. 1026-1029).
84. — La séro-floculation palustre. Méthode photométriques. (*Archives de l'Institut Prophylactique*, 1929, n° 4).
85. — Le séro-diagnostic du paludisme. (*Bull. des Biologistes pharmaciens*, n° 27, décembre 1929).
86. — Séro-floculation palustre (malariafloculation). (*Communication au 2^e Congrès intern. du paludisme*, Alger, 19, 20, 21 mai 1930).
87. — La séro-floculation et l'examen des frottis sanguins dans le diagnostic et le traitement du paludisme. (*Congrès pour l'avancement des Sciences*, Alger, avril 1930). *Paris médical*, 31 mai 1930, n° 22, p. 496-499. *Revue générale de médecine et de chirurgie de l'Afrique du Nord*, 1930, p. 788-803).
88. — Malaria-floculation ; Les Antigènes ; L'observation microscopique des résultats. (*C. R. de la Soc. Biol.*, t. CVII, n° 26, 18 juillet 1931, p. 1520).
89. — Le séro-diagnostic du paludisme (malariafloculation). (*La Médecine*, décembre 1932).

90. — Considération sur le paludisme chronique. (Pathogénie. Diagnostic. Traitement). (Communication à la réunion de la Fédération des Soc. des Sciences médicales de l'Afrique du Nord, Alger, mars 1932. *Paris Médical*, n° du 23 juillet 1932).
91. — Mélando-floculation. Formolage des tubes témoins. Alcalinisation des liquides de dilution. (*Note présentée par Ch. DOPTE à la Soc. de Biologie*, 1933).
92. — A propos de la densité optique dans les techniques sérologiques photométriques et en particulier dans la malariafloculation. (*C. R. Soc. Biol.*, CXV, 21 avril 1934, p. 1606).
93. — Les fausses floculations en sérologie palustre. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXVI, 1934, p. 1237).
94. — Réactifs mélaniques et mélando-ferriques solubles et en suspension. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXVIII, 9 février 1935, p. 501).
95. — Mélando-floculation en dehors du paludisme et instabilité sérique. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXVIII, n° 14, 18 mars 1935, p. 1443).
96. — HO DAC AN. — Contribution à l'étude des protéines sériques. (*Thèse Pharmacie*, Paris, n° 6, 1933).
97. — F. HOFMEISTER. — Zur Lehre der Wirkung der Salze (*Arch. f. exp. Path. Pharm.*, t. 24, 1888, p. 247).
98. — HOROWITZ WLASSOVA H. — Experimental Beltrage zur frage der malariai immunitat. (*Zeitsch fur immunitat forsh u experiment. Therap.*, 5 juillet 1924, t. XL, n° 3, pp. 267-277).
99. — P. F. HOWE. — The use of sodium sulfate as the globulin precipitant in the détermination of proteins in blood. (*Journ. Biol. Chim.*, t. 49, p. 109, 1921, et t. 49, p. 93).

100. — HUGUENIN. A. — Le paludisme d'Inoculation. (*Th. d'Alger*, 1934).
101. — JOURNE. — Etude expérimentale du paludisme dans la Malariathérapie. (*Thèse de Paris*, 1932).
102. — KAPPUS (Hambourg) — Ueber die HENRY she Malaria-reaktion. (*Archiv. für Schiffs à Tropen Hygiène.*, Heft 11, 1932, pp. 576-586).
103. — KAROUT T., MOLDAVSKAYA, KRISCHEVSKAYA. — Réaction de Mélano-floculation de HENRY dans le typhus exanthématique expérimental du lapin (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, 1933, p. 1098).
104. — KINGSBURY A. — Some investigations of malarial fevers. The complement fixation reaction. (*Trans. Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, janvier 1927, pp. 359-364, t. XXX, n^{os} 5-6).
105. — F. KOCH et VOHWINCKEL K. H. — (*Deutsche Med. Wochen-Schr.*, 1^{er} décembre 1933, pp. 1792-1793).
106. — P. LACOUR. — Recherches sur la Malaria-floculation de HENRY. (*Thèse de Lyon*, 1933).
107. — LAFUMA. — Le contrôle sérologique du traitement antipalustre par la réaction de HENRY. (*Thèse de Lyon*, 1935).
108. — J. LANGMUIR. — *Jour. Amer. Chim. Soc.*, t. 38, 1916, p. 2221).
109. — J. LAVERGNE et H. MONNIER. — Utilisation de la séro-floculation de HENRY dans le diagnostic et le traitement du paludisme. (*Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, n^o 7, 8 juillet 1931, p. 539).
110. — B. LE BOURDELLES. — La notion d'endogène. Sa portée biologique générale. (*C. R. des séances et mém. Soc. de Biol.*, Lyon, 1928, pp. 1340-1342).
111. — La réaction de HENRY. Son intérêt clinique et épidémiologique. (*Lyon Med.*, 7 octobre 1928, n^o 41, pp. 432-436).

112. — La réaction de HENRY. Son intérêt clinique et épidémiologique. (*Journal de Méd. de Paris*, n° 5, 31 janvier 1929, p. 96).
113. — Les réactions de floculation. (*Arch. de méd. et de pharm. mil.*, 1929).
114. — Sur le mécanisme d'action de la malariathérapie. (*Lyon médical*, 29 septembre 1929).
115. — Sur la pathogénie du paludisme. — (*Paris médical*, 17 août 1929, p. 150).
116. — Sur la pathogénie du paludisme. (*Comm. au 2 Congrès Intern. du Paludisme*, Alger, 19-21 mai 1930).
117. — A propos de la séro-floculation du paludisme. Note du D^r HENRY. (*Arch. de méd. et de pharm. milit.*, juillet 1930).
118. — La séro-floculation du paludisme (réaction de HENRY). Son intérêt clinique et épidémiologique. (*Revue médicale française*, octobre 1930, pp. 721-730).
119. — Les troubles humoraux des protozooses sanguines (*Rev. Méd. fran.*, mars 1933, pp. 225-241).
120. — Malaria-floculation et paludisme chronique. (*Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1933, t. 59, p. 744).
121. — LE BOURDELLÈS et FRIBOURG-BLANC. — Mélanofloculation et malariathérapie. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1933, t. 59, p. 1013).
122. — R. LE BOURDELLÈS et R. LIÉGEOIS. — Contribution à l'étude de la réaction de HENRY. Sa valeur dans le diagnostic de l'infection palustre. (*C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCVIII, p. 1342, 8 mai 1928).

123. — Sur la séro-floculation du paludisme. Les conditions de la réaction. Facteurs non spécifiques de sensibilisation et facteurs spécifiques. (*C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, Lyon, t. CI, 1929, pp. 466-468).
124. — Sur la mélando-floculation. Influence du temps de la réaction. Aspect du flocculat en eau distillée et en eau salée. Leur signification. (*C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CI, 13 août 1929, p. 1148).
125. — La séro-floculation du paludisme (réaction de HENRY). Son intérêt clinique. (*Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 28 octobre 1929, n° 27, pp. 1198-1202).
126. — La séro-floculation du paludisme (réaction de HENRY). Ses résultats cliniques. (*Comm. au 2° Congrès Intern. du Paludisme*, Alger, 19-21 mai 1930).
127. — B. LE BOURDELLÈS, R. LÉFÉGOIS et CHABRELLE L. — (*Arch. Méd. et de pharm. milit.*, n° 2, février 1930, pp. 179-206).
128. — B. LE BOURDELLÈS et H. WELLUZ. — Malaria-floculation de HENRY et protéines du sérum palustre. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CVIII, n° 29, 23 octobre 1931, pp. 402-403).
129. — LEROY, CHORINE et MEDAKOWITCH. — Evolution de la réaction de HENRY dans l'infection palustre expérimentale. (*Encéphale*, mai 1933, pp. 372-379).
130. — LIRIA BORDERAS. — La floculation de HENRY dans le paludisme expérimental. (*Clinique y Laboratoire*, n° 19, mars 1932, pp. 181-189).
131. — LIVIERATO S., VAGLIANO M. et G. CONSTANTAKANO. — Utilisation d'un nouvel antigène pour le diagnostic de la malaria par la méthode de floculation. (*C. R. Soc. de Biol.*, 7 mai 1932).

132. — LLOYD et MITRA G.-C. — The wasserman réaction in malaria. (*Ind. Jl. Med. research*, t. XIV, n° 1, juillet 1926, pp. 135-144. Analyse in *Bull. Inst. Pasteur*, par L. PARROT, t. XXV, n° 5, 15 mars 1927, p. 199).
133. — R.-B. LLOYD et S.-N. PAUL. — Protéïn graphs in kala-azar. (*Indian Journ. of Med. Res.* 1929, t. 16, n° 2, pp. 529 et 1928, t. 16, n° 1, p. 203).
134. — LUMIÈRE Auguste. — Immunité humorale acquise et floculation. (*Presse méd.*, 27 janvier 1932, p. 139).
135. — M.-A. MACHEBŒUF. — *Thèse Doctorat Sciences*, Paris, 1928.
136. — Recherches sur les phosphoaminolipides et les stérides du sérum et du plasma sanguin. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. XI, n°s 3 et 4, 1929, pp. 268-et 485).
137. — E. MARCHOUX et V. CHORINE. — Les paludéens devant la réaction de HENRY. (*Presse médicale*, 18 décembre 1935, n° 101, p. 2049).
138. — F. MEERSEMAN et P. LACOUR. — Recherches sur la réaction de la malaria-floculation de HENRY. (*C. R. Soc. Biol. Lyon*, 20 février 1933, p. 908).
139. — Technique, Valeur et Mécanisme. (*Lyon médical*, 27 mai 1934).
140. — La sérofloculation du paludisme. (*Presse médicale*, 20 juin 1934, t. 42, n° 49, p. 995).
141. — F. MEERSEMAN et J. LAFUMA. — Le contrôle sérologique du traitement antipalustre par la réaction de HENRY. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 121, 1936, n° 1, p. 52).
142. — Floculation spécifique et floculation banale dans la réaction de HENRY. Intérêt des lectures photométriques en eau salée. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 121, 1936, n° 1, p. 54).

143. — MÉLÉ. — *Utilité de la ponction de rate*. (Thèse d'Alger, 1925).
144. — Pr. MERKLEN, Mlle E. LE BRETON et A. ADNOT. — Influence des lipoides du sérum sur la précipitation et le dosage des globulines sériques. (*C. R. Ac. Sciences* (192, 1931, p. 1053).
145. — H. METZGER. — Recherches sur la constitution des protides du sérum à l'état normal et pathologique. (*Thèse médecine*, Strasbourg, 1932).
146. — MOCHKOVSKY. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, t. 24, p. 544).
147. — MOLLARET. — Paludisme thérapeutique. Arrêts et échecs. (*C. R. Soc. Biol.*, 27 mai 1933).
148. — NANNI CARLO. — Ricerche sulla reazione di HENRY nella malaria (ferro e melano-flocculazione). (*Giornale di medicina militare*, fasc. V, mai 1932, pp. 381-398).
149. — G. PEZZI. — La reazione di Gate e Papacoscas nella malaria. (*Ann. di Med. Nav. e Colon.*, janvier-février 1919, pp. 48-58).
150. — PICADO C. — Nouvelle réaction sérologique pour le paludisme. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, p. 479, séance du 16 février 1929).
151. — PIKULIN. — HENRY flocculation test. (*Trop. Med. et vet.*, 9, 1931, pp. 371-372).
152. — Mélando-flocculation et ferro-flocculation de HENRY. (*Trop. med. et vet.*, 9, 1931, pp. 429-432).
153. — M. PIETTRE. — Sur les protéines du lacto-sérum, leur séparation par la méthode à l'acétone. (*C. R. Ac. Sciences*, t. 178, 1924, p. 333).
154. — Sur les propriétés chimiques et physiques des protéines du sérum. (*C. R. Ac. Sciences*, t. 186, 1928, p. 1657).

155. — M. PIETTRE et A. VILA. — Sur la séparation des protides du sérum. (*C. R. Ac. Sciences*, t. CLXX, 1920, p. 1466).
156. — PINELLI. — (*Revista di Malarialogia*, 8, 1929, p. 310).
157. — POZZI ARNALDO. — La reazione di HENRY nella malaria. (*Il policlinico*, Sezione medica, anno XXXVII, août 1930, n° 8, pp. 361-375).
158. — R.-C. PRUDHOMME. — Différents indicateurs remplaçant la mélanine dans la réaction de HENRY. (*C. R. Soc. Biol.* 20 juillet 1935, p. 1115).
159. — RAYBAUD. — Le séro-diagnostic du paludisme (réaction de HENRY). (*Marseille médical*, n° 16, 5 juin 1930, pp. 725-731).
160. — F. ROCCHI. — Ricerche sul pigmento malarico con speciale riguardo alla reazione di HENRY. (*Arch. Ital. di Anat. e. Istologia*, juillet-août 1930, pp. 613-627, pp. 121-124).
161. — RODILLON. — Le séro-diagnostic du paludisme (réaction de HENRY). (*Bull. des Biologistes pharmaciens*, n° 5, 1929, p. 107).
162. — RODOSAVLIEVIC. — Considérations sur la pathologie humorale du paludisme. (*Presse médicale*, n° 1, 1936, p. 4).
163. — ROW (BOMBAY). — Precipitin, Reaction in malarial serum. (*Transactions of the Roy. Soc. of trop. med. and Hyg.*, avril 1931).
164. — SABATUCCI M. — La reazione di flocculazione nell'infezione malarica. (*Rivista di malarologia* n° 6, décembre 1928, t. VII, p. 655). (Analyse in *Bull. de l'Inst. Past.*, 1929, p. 439).
165. — SANDOR. — Le Problème des Protéides. (*Thèse Sciences*, Paris, 1934).

166. — P. SANTUCCI. — Contribution à l'étude des modifications des albumines du sérum au cours du paludisme chronique. (*Thèse d'Alger*).
167. — SAVTCHENKO J.-G. et J.-M. BARONOFF. — De la spécificité de la réaction de fixation dans le paludisme. (*Jl Méd. de Kazan*, 1925, n° 25, pp. 1011-1024). (*Res. ds Bul. Inst. Past.* 31 juillet, t. 24, n° 14, pp. 620-621).
168. — E. SERGENT et L. PARROT. — L'immunité, la prémunition et la résistance innée. (*Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. 13, n° 3, p. 279).
169. — SERVANTON Pierre. — La Mélano-floculation de HENRY. (Malaria-Réaction). (*Thèse de Bordeaux*, 1933).
170. — SOCIÉTÉ DES NATIONS. — Bulletin trimestriel de l'organisation de l'hygiène, t. 2, juin 1933, p. 200.
171. — S. P. L. SOERENSEN. — Studies on proteins. (*C. R. Lab. Carelsberg*, t. 12).
172. — T. SVEDBERG. — *Nature*, t. 127, 1931, p. 438.
173. — TALIAFERRO. — Serological Study of malaria. (*Ann. J. publ. Health*, n° 18, juin 1928, pp. 793-795).
174. — TALIAFERRO W. A., TALIAFERRO L., GRAVES et ANNA D. FISCHER. — A precipitin test of malaria. (*Journal of Prev. Med.*, t. I, n° 5, mai 1927, pp. 343-357). Analyse in *Bull. de l'Inst. Past.*, 1928).
175. — A precipitin test of malaria. (*Journal of Préventive med.*, t. II, n° 2, mars 1928, pp. 147-167). Analyse in *Bull. Inst. Past.*, t. XXVII, 15 mars 1929, n° 21, p. 954).
176. — M. THEOBALT. — La malaria floculation de HENRY. Etude de cent cas cliniques. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 juin 1933, pp. 753-755).

177. — THIODET et RIBÈRE. — Au sujet de la spécificité et du mécanisme de la réaction de HENRY. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 118, n° 15, 1935, p. 1334).
178. — F. TRENSZ. — Le rôle du pH des réactifs dans la séro-floculation du paludisme (réaction de HENRY). (*Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 9 mars 1932).
179. — La séro-floculation palustre de HENRY dans la Trypanosomiase cameline et la leishmanniose canine expérimentale. (*Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 9 mars 1932).
180. — Essai d'application de la réaction de HENRY à l'étude épidémiologique du paludisme. (*Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, séance du 23 avril 1932, t. XXV, n° 4, pp. 310-314).
181. — La réaction de HENRY (séro-floculation palustre) et la « surfloculance » de certains sérums de paludéens. (*Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, séance du 23 avril 1932, t. XXV, n° 4, pp. 314-317).
182. — Recherches sur la sérofloculation palustre (réaction de HENRY). (*Arch. Inst. Pasteur, Alger*, décembre 1932, n° 4).
183. — Le rôle des différents composants du réactif mélanique dans la sérofloculation palustre. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 11 avril 1934).
184. — Sur les propriétés antigènes de l'hémozoïne. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 10 juillet 1935).
185. — Sur la nature des fausses floculations en sérologie palustre. (*C. R. Soc. Biol.*, 15 décembre 1934, t. 117, p. 1106).
186. — De l'emploi de la mélanine choroïdienne rendue soluble dans l'eau distillée pour le séro-diagnostic du paludisme. (*C. R. Académie des Sciences*, 1934, t. 198, p. 1468).

187. — De l'influence des ions salins sur la floculation et la surfloculation du sérum des paludéens. (*C. R. Soc. Biol.*, 29 juin 1935).
188. — De l'emploi d'une mélanine choroïdienne purifiée dans la sérofloculation palustre. (*Ann. Inst. Pasteur*, août 1935).
189. — Technique de la sérofloculation palustre par la mélanine choroïdienne purifiée rendue soluble dans l'eau distillée. (*Arch. Inst. Pasteur Alger*, t. 13, 1^{er} mars 1935, pp. 11-38).
190. — Sur les caractères distinctifs entre la floculation et la surfloculation des sérums paludéens. (*C. R. Soc. Biol.*, 5 janvier 1935, t. 118, p. 11).
191. — Sur les différences qualitatives qui existent entre les euglobulines du sérum des paludéens et les euglobulines du sérum normal dans leurs rapports avec la sérofloculation de HENRY. (*C. R. Soc. Biol. Alger*, 24 janvier 1935, t. 118, p. 1076).
192. — Des relations qui existent entre les euglobulines et la surfloculation du sérum dans l'eau distillée. (*C. R. Soc. Biol.*, 28 février 1935).
193. — Rôle du système réticulo-endothélial dans le mécanisme de la sérofloculation de HENRY. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 13 mars 1935).
194. — Etudes expérimentales sur le rôle des euglobulines dans le mécanisme de la mélanofloculation de HENRY. (*Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, t. XIII, n° 4, décembre 1935, pp. 513-565).
195. — Sur les différences d'activité que présentent la mélanine, l'eau distillée et différents indicateurs dans la réaction de HENRY. (*C. R. des séances de la Société de Biologie d'Alger*, 30 avril 1936).

196. — TRENSZ et Mlle JARDON. — Les protides du sérum de la réaction de HENRY dans la trypanosomiase expérimentale. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 8 mars 1933, n° 3).
197. — M. TSCHACKNOVITZER, MOLDAVSTRA-KRITCHEWSKAYA, GORCHOWA E. et FREIDMANN. — (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 113, p. 1093).
198. — Dei Melano-flokulation bei Malaria. (*Zentral Blatt für Bactériologie*, 15 déc. 1932).
199. — Ch. VIALATTE et REMONTET. — Paludisme viscéral. Prémunition et réaction de flocculation de HENRY. (*Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 11 juin 1930, pp. 590-594).
200. — G. VILLAIN et R. DUPOIX. — Contribution à l'étude sérologique du paludisme, première note. Préparation d'une mélanine artificielle. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, n° 10, t. 28, p. 915).
201. — W. WARASI. — Ueber die Entschung des malaria-pigments. (*Arch. f. Schuffs. Trop. Hyg.*, octobre 1928, ool 32, n° 10, pp. 523-537. Analyse in *Trop. Diseases Bull.*, 1929).
202. — WISEMAN M. — Preliminary observations of HENRY reaction in malaria. (*The Lancet*, t. 2, 1934, p. 543).
-

